

02111



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 39 30 928 C 2

⑤① Int. Cl. 5:
A 61 K 37/02
A 61 K 9/00
A 61 K 47/34
A 61 K 47/44

②① Aktenzeichen: P 39 30 928 2-41
②② Anmeldetag: 15. 9. 89
④③ Offenlegungstag: 22. 3. 90
④⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 1. 6. 94

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①
16.09.88 GB 21754/88 09.02.89 GB 02903/89
09.02.89 GB 02900/89

⑦③ Patentinhaber:
Sandoz-Patent-GmbH, 79539 Lörrach, DE

⑦④ Vertreter:
Spott, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., 80336 München;
Weinmiller, J., Dipl.-Ing., 82340 Feldafing;
Leißler-Gerstl, G., Pat.-Anwälte, 80336 München

⑦② Erfinder:
Hauer, Birgit, Dr., 7630 Lahr, DE; Meinzer, Armin, Dr.,
7800 Freiburg, DE; Posanski, Ulrich, Dr., 7800
Freiburg, DE; Richter, Friedrich, Dr.,
Schönbühl-Ortenen, CH

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
CH 6 41 356 A5
Chemical Patents Index, Basic Abstracts Journal,
Section: B, Derwent Publications LTD., London,
England, 86-335072/51;

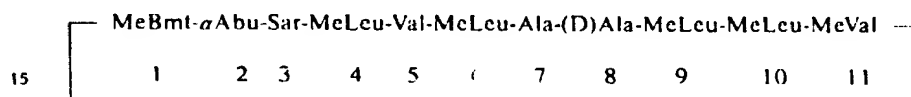
⑤④ Cyclosporin enthaltende pharmazeutische Formulierungen

DE 3930928 C 2

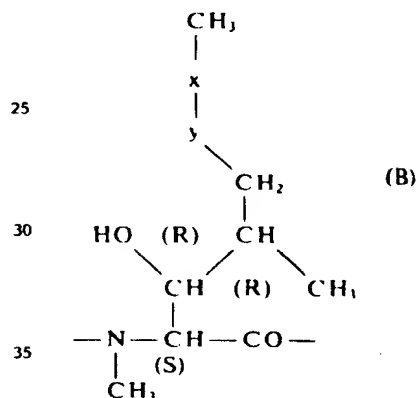
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue galenische Formulierungen, die ein Cyclosporin als Wirkstoff enthalten.

- Die Cyclosporine umfassen eine Klasse strukturell distinktiver cyclischer poly-N-methylierter Undecapeptide, die gewöhnlich über pharmakologische Eigenschaften, insbesondere immunosuppressive Eigenschaften, antiinflammatorische Eigenschaften und/oder antiparasitische Eigenschaften verfügen. Das erste Cyclosporin, welches isoliert worden ist, war der natürlich vorkommende fungale Metabolit Ciclosporin oder Cyclosporin, das auch als Cyclosporin A bekannt ist und im Handel unter den eingetragenen Warenzeichen SANDIMMUN® oder SANDIMMUNE® erhältlich ist. Ciclosporin stellt das Cyclosporin der folgenden Formel A dar



worin — MeBmt — für den N-Methyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-methyl-(L)threonylrest der folgenden Formel B steht



Hierin steht —x—y— für —CH=CH— (trans).

- Als Stamm der Klasse ist dem Ciclosporin bisher die größte Aufmerksamkeit zuteil geworden. Die klinischen Versuche mit Ciclosporin erstreckten sich in erster Linie auf seinen Einsatz als Immunsuppressivum, und zwar insbesondere auf dessen Anwendung bei der Behandlung von Empfängern von Organtransplantaten, wie Herztransplantaten, Lungentransplantaten, Herz-Lungen-Transplantaten, Lebertransplantaten, Nierentransplantaten, Pankreastransplantaten, Knochenmarkstransplantaten, Hauttransplantaten oder Hornhauttransplantaten, und hier insbesondere von allogenen Organtransplantaten. Auf diesem Anwendungsgebiet hat sich Ciclosporin als sehr erfolgreich durchgesetzt.

- Gleichzeitig wurde Ciclosporin bezüglich seiner Eignung zur Behandlung verschiedener Autoimmunkrankheiten und entzündlicher Zustände untersucht, und zwar insbesondere entzündlicher Zustände mit einer autoimmune Komponente als Krankheitsursache, wie von Arthritis (beispielsweise Arthritis rheumatica, Arthritis chronica progrediente und Arthritis deformans) und von rheumatischen Krankheiten, und in der Literatur wird ausführlich über die bei diesen Untersuchungen in vitro an Tiermodellen und bei klinischen Versuchen erhaltenen Ergebnisse berichtet. Zu Autoimmunkrankheiten, für deren Behandlung Ciclosporin vorgeschlagen oder angewandt wurde, gehören beispielsweise autoimmune hämatologische Störungen (wie hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Anämie mit reinem Erythrocytenabfall und idiopathische Thrombocytopenie), systemischer Lupus erythematoses, Polychondritis, Sklerodermie, Wegener-Granulomatose, Dermatomyositis, chronische akute Hepatitis, Myasthenia gravis, Psoriasis, Steven-Johnson Syndrom, idiopathische Sprue, autoimmune entzündliche Erkrankungen des Darms (wie Colitis ulcerosa und Crohn-Krankheit), endokrine Ophthalmopathie, Grave-Krankheit, Sarkoidose, multiple Sklerose, primäre biliäre Zirrhose, juveniler Diabetes (Diabetes mellitus Typ I), Uveitis (anterior und posterior), vernale Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis sicca, interstetielle Lungenfibrose, psoriatische Arthritis und Glomerulonephrose (mit und ohne Nephrosesyndrom unter Einschluß von idiopathischem Nephrosesyndrom oder Minimalschadennephropathie).

- Ciclosporin wurde auch bereits bezüglich seiner möglichen Anwendbarkeit auf anderen Gebieten untersucht, wie als Mittel gegen Parasiten, insbesondere Mittel gegen Protozoen, wobei auch Möglichkeiten seiner Anwendung zur Behandlung von Malaria, Kokzidiomykose und Schistosomiasis und in neuerer Zeit für die Anwendung als Mittel zur Umkehrung oder Aufhebung einer Resistenz von Tumoren gegen antineoplastische Mittel und dergleichen vorgeschlagen wurden.

Seit der ursprünglichen Auffindung von Ciclosporin wurde eine breite Vielfalt an natürlich vorkommenden Cyclosporinen isoliert und identifiziert, wobei auch viele weitere nichtnatürliche Cyclosporine durch Totalsyn-

these oder Halbsynthese oder durch Anwendung abgewandelter Züchtungstechniken hergestellt wurden. Die Cyclosporine stellen somit nun eine bedeutende Verbindungsklasse dar, und hierzu gehören beispielsweise die natürlich vorkommenden Cyclosporine A bis Z (Helv. Chim. Acta. 60, Seiten 1247 bis 1255 (1977) (Traber et al), Helv. Chim. Acta. 65, Seiten 1655 bis 1667 (1982) (Traber et al), Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology 14, Seiten 237 bis 240 (1982) (Kobel et al) und Progress in Allergy 38, Seiten 28 bis 45 (1986) (Warthburg et al) und auch verschiedene nichtnatürliche Cyclosporinderivate sowie künstliche oder synthetische Cyclosporine unter Einschluß der sogenannten Dihydrocyclosporine, bei denen die Brücke $-x-y-$ des Restes $-MeBmt-$ (obige Formel B) gesättigt ist, so daß $-x-y-$ für $-CH_2-CH_2-$ steht, derivatisierte Cyclosporine, bei denen am α -Kohlenstoffatom des Sarcosylrests in der Stellung 3 des Cyclosporinmoleküls ein weiterer Substituent eingeführt ist, Cyclosporine, bei denen der Rest $-MeBmt-$ in einer isomeren Form vorhanden ist, bei denen beispielsweise die Konfiguration der Stellungen 6' und 7' des Rests $-MeBmt-$ eine cis-Konfiguration und keine trans-Konfiguration ist, und Cyclosporine, bei denen an bestimmten Stellungen in der Peptidsequenz unterschiedliche Aminosäuren eingebaut sind, was beispielsweise durch die von R. Wenger entwickelten Verfahren zur Herstellung von Cyclosporinen durch Totalsynthese erfolgen kann, und hierzu wird beispielsweise hingewiesen auf Helv. Chim. Acta. 60, Seiten 1247 bis 1255 (1977) (Traber et al), Helv. Chim. Acta. 65, Seiten 1655 bis 1667 (1982) (Traber et al), Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology 14, Seiten 273 bis 240 (1982) (Kobel et al), US-A 41 08 985, US-A 42 10 581, US-A 42 20 641, EU-A 00 34 567, EU-A 00 56 782, WO-A 86/02080, Transp. Proc. 15, Ergänzungsband 1, Seite 2230 (1983) (Wenger), Angew. Chem. Int. Ed. 24, Seite 77 (1985) (Wenger) und Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 50, Seite 123 (1986) (Wenger).

Die Cyclosporine stellen somit nun in der Tat eine sehr breite Verbindungsklasse dar, und hierzu gehören beispielsweise $[Thr]^2$ -, $[Val]^2$ -, $[Nva]^2$ - und $[Nva]^2$ - $[Nva]^5$ -Cyclosporin, welche auch als Cyclosporine C, D, G und M bekannt sind, $[3-O-Acyl-MeBmt]^1$ -Cyclosporin, das auch als Acetat von Cyclosporin A bekannt ist, $[Dihydro-MeBmt]^1$ - $[Val]^2$ -Cyclosporin, das auch als Dihydrocyclosporin D bekannt ist, $[(D)Fluormethyl-Sar]^3$ -Cyclosporin, $[(D)Ser]^6$ -Cyclosporin, $[Melle]^1$ -Cyclosporin, $[(D)MeVal]^1$ -Cyclosporin, das auch als Cyclosporin H bekannt ist, $[MeAla]^6$ -Cyclosporin, $[(D)Pro]^3$ -Cyclosporin und dergleichen.

Nach der nun für Cyclosporine anerkannten Nomenklatur werden diese Verbindungen durch Bezugnahme auf die Struktur von Cyclosporin definiert, nämlich von Cyclosporin A. Dies erfolgt zuerst durch Angabe der vorhandenen Aminosäurereste, die sich von den im Cyclosporin vorhandenen Resten unterscheiden, so daß beispielsweise die Bezeichnung $[(D)Pro]^3$ besagt, daß das fragliche Cyclosporin in Stellung 3 einen Rest $-(D)Pro-$ und keinen Rest $-Sar-$ aufweist, wobei dann der Begriff Cyclosporin zur Charakterisierung der verbleibenden Reste herangezogen wird, die mit den im Cyclosporin vorhandenen Resten identisch sind. Einzelne Reste werden ausgehend vom Rest $-MeBmt-$ oder vom Rest $-DihydroMeBmt-$ in Stellung 1 numeriert.

Sehr viele dieser weiteren Cyclosporine verfügen über eine zu Cyclosporin vergleichbare oder noch spezifischere Brauchbarkeit, beispielsweise eine Wirksamkeit insbesondere zur Umkehr der Resistenz von Tumoren gegen eine therapeutische Behandlung mit Cytostatika, und in der Literatur gibt es eine Fülle von Vorschlägen für die Anwendung solcher Cyclosporine als therapeutische Mittel.

Trotz des sehr bedeutenden Beitrages, den Cyclosporin insbesondere auf dem Gebiete der Organtransplantation und der therapeutischen Behandlung von Autoimmunkrankheiten geliefert hat, sind die Schwierigkeiten, die der Schaffung wirksamerer und bequemer von verabreichender galenischer Formen entgegenstehen, und auch die bisher bekannten unerwünschten Nebenreaktionen, insbesondere nephrotoxische Reaktionen, bisher offenbar ernsthafte Hinderungsgründe für eine breitere Verwendung und Anwendung dieser Wirkstoffe gewesen. Die Cyclosporine sind stark hydrophobe Substanzen. Entsprechende flüssige Formulierungen von Cyclosporinen, wie Formulierungen für eine orale Verabreichung, beruhen bisher vorwiegend auf der Anwendung von Ethanol und Ölen oder ähnlichen Hilfsstoffen als Trägermedien. Die handelsübliche Trinklösung von Cyclosporin enthält als Trägermedium beispielsweise Ethanol und Olivenöl in Verbindung mit Labrafil als oberflächenaktives Mittel, wozu beispielsweise auf US-A 43 88 307 hingewiesen wird. Die Anwendung einer solchen Trinklösung oder ähnlicher bekannter Zusammensetzungen ist jedoch mit einer Reihe von Schwierigkeiten verbunden.

Die Notwendigkeit zum Einsatz von Ölen oder Trägern auf Ölbasis kann den Zubereitungen einen unangenehmen Geschmack verleihen oder ihre Annehmbarkeit in anderer Weise verringern, und zwar insbesondere bei einer Langzeittherapie. In Form von Gelatinekapseln lassen sich diese Effekte jedoch maskieren. Um das Cyclosporin in Lösung zu halten, ist es jedoch notwendig, den Gehalt an Ethanol hoch zu halten. Durch Verdampfung des Ethanols beispielsweise aus Kapseln oder aus sonstigen Formen nach dem Öffnen kommt es jedoch zur Ausfällung von Cyclosporin. Befinden sich solche Zusammensetzungen daher beispielsweise in Weichgelatinekapseln, dann erfordert die erwähnte besondere Schwierigkeit eine Verpackung des eingekapselten Produkts in ein luftdichtes Behältnis, nämlich beispielsweise in eine Verpackung in Form einer luftdichten Blase oder einer entsprechenden Aluminiumfolie. Hierdurch wird das Produkt jedoch sowohl voluminöser als auch teurer in seiner Herstellung. Auch sich die Aufbewahrungseigenschaften solcher Formulierungen alles andere als ideal.

Weiter sind auch die Bioverfügbarkeitsdaten, die sich unter Verwendung der bekannten oralen Dosierungssysteme von Cyclosporin erzielen lassen, niedrig und schwanken ziemlich breit zwischen den jeweiligen Empfängern, den Arten der jeweiligen Patienten und sogar bei den einzelnen Empfängern zu unterschiedlichen Zeiten während des Verlaufs der therapeutischen Behandlung. In der Literatur wird daher berichtet, daß sich durch die derzeit verfügbare therapeutische Behandlung unter Anwendung der im Handel befindlichen Trinklösungen von Cyclosporin im Mittel eine absolute Bioverfügbarkeit von nur etwa 30 Prozent ergibt, wobei ausgeprägte Abweichungen zwischen den einzelnen Patientengruppen bestehen, wie zwischen Empfängern von Lebertransplantaten (verhältnismäßig niedrige Bioverfügbarkeit) oder Knochenmarktransplantaten (verhältnismäßig hohe Bioverfügbarkeit). Die berichteten Abweichungen in der Bioverfügbarkeit zwischen den jeweiligen Empfängern schwanken zwischen einem Prozent oder einigen Prozent bei gewissen Patienten und bis zu 90 Prozent oder

noch mehr bei anderen Patienten. Ferner ist auch, wie bereits erwähnt, eine ausgeprägte Veränderung der Bioverfügbarkeit bei den jeweiligen Patienten im Laufe der Zeit zu beobachten.

Zur Erzielung einer wirksamen immunsuppressiven therapeutischen Behandlung müssen die Blutspiegel oder Blutserumspiegel von Cyclosporin innerhalb eines bestimmten Bereichs gehalten werden. Der jeweils erforderliche Bereich kann schwanken in Abhängigkeit vom jeweils zu behandelnden Zustand, wie der Frage, ob die jeweilige Behandlung der Verhinderung einer Abstoßung des Transplantats oder der Steuerung einer Autoimmunkrankheit dienen soll, und in Abhängigkeit davon, ob zugleich mit der therapeutischen Behandlung mittels Cyclosporin eine therapeutische Behandlung mit einem anderen immunsuppressiven Mittel angewandt wird oder nicht. Infolge der breiten Schwankung der Bioverfügbarkeitswerte, die sich mit den herkömmlichen Dosierungsformen von Cyclosporin ergeben, schwanken die Tagesdosen, die zur Erzielung der erforderlichen Blutserumspiegel notwendig sind, ebenfalls stark von Empfänger zu Empfänger und sogar bei einem einzelnen Empfänger. Die Blutspiegel oder Blutserumspiegel von Patienten, die unter einer therapeutischen Behandlung mit Cyclosporin stehen, müssen daher in regelmäßigen und häufigen Intervallen überwacht werden. Eine solche Überwachung wird im allgemeinen durch Anwendung von Radioimmunversuchen oder vergleichbaren Immunversuchen durchgeführt, beispielsweise durch Einsatz von auf monoklonalen Antikörpern beruhenden Verfahren, und muß, wie bereits erwähnt, auf regelmäßiger Basis vorgenommen werden. Dies ist zwangsläufig zeitaufwendig und mühsam, so daß sich die Gesamtkosten der therapeutischen Behandlung hierdurch wesentlich erhöhen.

Zu diesen sehr bedeutenden praktischen Schwierigkeiten kommt noch das bereits erwähnte Auftreten unerwünschter Nebenreaktionen, die bei der Anwendung der bisher verfügbaren oralen Dosierungsformen zu beobachten sind.

Für die Lösung dieser verschiedenen Probleme sind im Stand der Technik bereits mehrere Vorschläge gemacht worden, die sowohl feste als auch flüssige orale Dosierungsformen einschließen. Dabei ist jedoch immer die vorherrschende Schwierigkeit bestehen geblieben, daß die Cyclosporine, wie Cyclosporin, von Natur aus in wäßrigen Medien unlöslich sind. Es ergeben sich hierbei daher keine Dosierungsformen, die Cyclosporine in so hoher Konzentration enthalten, daß sie sich angenehm anwenden lassen und trotzdem die erforderlichen Kriterien für die Bioverfügbarkeit aufweisen, nämlich eine wirksame Resorption im Magen oder im Darmlumen ermöglichen, sowie beständige und ausreichend hohe Blutspiegel oder Blutserumspiegel ergeben.

Die besonderen Schwierigkeiten, die bei einer oralen Verabreichung von Cyclosporinen auftreten, haben zwangsläufig zu Beschränkungen in der Anwendung von Cyclosporin als Therapeutikum für die Behandlung von Krankheiten geführt, die verhältnismäßig weniger ernst oder gefährlich sind. Ein besonderes Gebiet, wo es Schwierigkeiten dieser Art gibt, ist die Anwendung von Cyclosporin als Therapeutikum für die Behandlung von Autoimmunkrankheiten und anderen Zuständen, welche die Haut beeinflussen, beispielsweise zur Behandlung von atopischer Dermatitis und Psoriasis und zur Stimulierung des Wachstums von Haar, was ebenfalls bereits vielfach vorgeschlagen worden ist, wie zur Behandlung von Alopezie, wozu es im Laufe des Alterns oder infolge einer Krankheit kommt.

Die orale therapeutische Behandlung mit Cyclosporin hat zwar gezeigt, daß dieser Wirkstoff mit Vorteil auch bei Patienten angewandt werden kann, die beispielsweise an Psoriasis leiden, doch hat das Risiko von Nebenreaktionen, die bei einer oralen therapeutischen Behandlung auftreten, eine allgemeine Anwendung dieses Wirkstoffs bisher verhindert. Es sind auch bereits verschiedene Vorschläge für die Anwendung von Cyclosporinen, wie Cyclosporin, in topischen Formen gemacht worden, wobei auch eine Anzahl an topischen Abgabesystemen beschrieben worden ist. Bei Versuchen mit einer topischen Anwendung konnte jedoch keinerlei therapeutischer Effekt gezeigt werden. Ein Mittel für eine topische Anwendung, durch das die Haut wirksam versorgt wird und das sich beispielsweise für die Behandlung von Psoriasis eignet, würde eine therapeutische Behandlung mit Cyclosporin daher einem Krankheitsbild zugänglich machen, unter dem viele Patienten leiden.

Aus Chemical Patents Index, Basic Abstract Journal, Section B; Derwent Publications, Ltd.; London, England: 86-335072/51, einem Abstract der japanischen Anmeldung 090426/85 sind pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung als Augentropfen bekannt, die eine lipophile Phase, die aus Sojaöl besteht, ein oberflächenaktives Mittel, das Molkelecithin ist, sowie ein aktives Mittel, das Cyclosporin sein kann, enthalten. Diese Mischung kann mit Wasser homogenisiert werden, wobei eine Emulsion erhalten wird mit einer Tröpfchengröße von 0,1 bis 1,0 µm. Weiterhin ist aus CH-A 6 41 356 eine Cyclosporin enthaltende galenische Zusammensetzung bekannt, die zur Verbesserung der Resorption Transesterifikationsprodukte von Triglyceriden mit Polyalkylen-glykolen und/oder ein gesättigtes Fettsäuretriglycerid und/oder Mono- oder Diglyceride enthält.

Durch die vorliegende Erfindung werden neue galenische Formulierungen von Cyclosporin bereitgestellt, die die Form eines Mikroemulsionsvorkonzentrats haben und/oder auf der Anwendung bestimmter Lösungsmittelmedien der im folgenden näher definierten Art beruhen, wodurch sich die bei der bekannten therapeutischen Anwendung von Cyclosporin, wie Cyclosporin, vorhandenen Schwierigkeiten beseitigen oder wesentlich verringern lassen. Dabei hat sich vor allem gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen die Herstellung fester, halbfester oder flüssiger Zusammensetzungen ermöglichen, welche ein Cyclosporin in so hoher Konzentration enthalten, daß hierdurch beispielsweise eine bequeme orale Verabreichung möglich ist, während sich zugleich ein verbesserter Wirkungsgrad, beispielsweise in bezug auf das Bioverfügbarkeitsverhalten, erzielen läßt.

Insbesondere hat sich gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine wirksame Dosierung von Cyclosporin unter gleichzeitiger Verbesserung der Resorptionsspiegel/Bioverfügbarkeitsspiegel erlauben und daß sich damit auch die Schwankungsbreite der Resorptionsspiegel/Bioverfügbarkeitsspiegel erniedrigen läßt, die bei der bisherigen therapeutischen Anwendung von Cyclosporin sowohl beim einzelnen Patienten als auch zwischen den verschiedenen Patienten auftritt. Die Anwendung der Lehre der vorliegenden Erfindung ermöglicht die Herstellung von Dosierungsformen von Cyclosporin, durch die sich die Schwankungsbreite in den

einzelnen Blutspiegeln und Blutserumspiegeln von Cyclosporin zwischen den Dosen für einzelne Patienten und auch zwischen einzelnen Patienten und einzelnen Patientengruppen erniedrigen läßt. Die Erfindung ermöglicht somit eine Erniedrigung der Dosierungsspiegel an Cyclosporin, welche zur Erzielung einer wirksamen therapeutischen Behandlung notwendig sind. Ferner wird hierdurch eine engere Standardisierung und auch Optimierung des ständigen täglichen Dosierungsbedarfs für die einzelnen Patienten möglich, die mit Cyclosporin therapeutisch behandelt werden, und auch für Patientengruppen, welche unter einer vergleichbaren therapeutischen Behandlung stehen.

Durch eine engere Standardisierung der Dosierungsrate für die einzelnen Patienten und der damit als Antwort verbundenen Blutspiegel oder Blutserumspiegel und auch durch die Dosierungsparameter und Antwortparameter bei den jeweiligen Patientengruppen läßt sich das Ausmaß der sonst erforderlichen Überwachung erniedrigen, wodurch sich eine wesentliche Senkung der Kosten der jeweiligen therapeutischen Behandlung ergibt.

Durch Herabsetzung der Dosierung oder Standardisierung an Cyclosporin, die zur Erzielung der benötigten Bioverfügbarkeitscharakteristiken notwendig ist, ergibt sich durch die vorliegende Erfindung auch eine Erniedrigung des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen, insbesondere nephrotoxischer Reaktionen, bei Patienten, die unter einer therapeutischen Behandlung mit Cyclosporin stehen.

Ferner ermöglicht die vorliegende Erfindung die Herstellung von Zusammensetzungen, die nicht auf einem Alkanol beruhen und die somit beispielsweise kein oder praktisch kein Ethanol enthalten. Durch solche Zusammensetzungen werden die erwähnten Schwierigkeiten einer mangelnden Stabilität und der damit verbundenen besonderen Verarbeitungsverfahren vermieden, die den bekannten alkanolischen Zusammensetzungen anhaften. Durch die Erfindung werden somit unter anderem Zusammensetzungen geschaffen, die beispielsweise für eine Präsentation in Form von Kapseln, wie Hartgelatinekapselfn oder Weichgelatinekapselfn, besser geeignet sind und/oder durch welche sich die durch die sonst notwendige Verpackung auftretenden Schwierigkeiten vermeiden oder stark verringern lassen, wie sie oben beispielsweise im Zusammenhang mit Weichgelatinekapselfn erwähnt worden sind.

Hinsichtlich einer topischen Anwendung ermöglicht die vorliegende Erfindung ferner die Herstellung neuer galenischer Formulierungen, die ein Cyclosporin, wie Cyclosporin, als Wirkstoff enthalten, und erlaubt eine verbesserte Behandlung von der Haut beeinträchtigenden Autoimmunkrankheiten, und insbesondere von dermatologischen Krankheiten, die auf einer morbidem Proliferation und/oder Keratinisierung der Epidermis beruhen, wie insbesondere von Psoriasis und atopischer Dermatoese. Auf der Erfindung beruhende topisch anwendbare Zusammensetzungen lassen sich auch zur Behandlung von Alopezie, wie zur Erhöhung des Wachstums von Haaren, anwenden.

Eine erste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen, wie in Anspruch 1 definiert.

Unter einem Mikroemulsionsvorkonzentrat wird hierbei ein System verstanden, das beim Kontakt mit Wasser, wie bei Zusatz zu Wasser, eine Mikroemulsion ergibt. Bei einer solchen Mikroemulsion handelt es sich im herkömmlich anerkannten Sinn um eine nichtopaque oder praktisch nichtopaque kolloidale Dispersion, die Wasser und organische Komponenten unter Einschluss hydrophober (lipophiler) organischer Komponenten enthält. Mikroemulsionen lassen sich dadurch erkennen, daß sie eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften aufweisen. Sie werden spontan oder praktisch spontan gebildet, wenn ihre Komponenten miteinander in Kontakt gebracht werden. Es ist also hierzu praktisch keine Zufuhr von Energie notwendig, und die Bildung solcher Mikroemulsionen läuft daher beispielsweise ohne Erhitzung oder Anwendung einer hohen Scherkraft oder einer anderen wesentlichen Durchmischung ab. Solche Mikroemulsionen sind thermodynamisch stabil und einphasig.

Sie sind praktisch nicht opaque, nämlich transparent oder opaleszent, wenn sie unter einem optischen Mikroskop betrachtet werden. Sie sind in ihrem nichtgestörten Zustand optisch isotrop, obwohl sich bei einer Beobachtung beispielsweise unter Anwendung einer Röntgenstrahlentechnik eine anisotrope Struktur feststellen läßt.

Die Mikroemulsionen enthalten eine disperse oder stückige (Tröpfchen) Phase, deren Teilchen eine Größe von weniger als 200 nm (2000 Å) haben, wovon ihre optische Transparenz herrührt. Die Teilchen einer Mikroemulsion können kugelig sein, jedoch auch sonstige Strukturen haben, beispielsweise flüssige Kristalle mit lamellaren, hexagonalen oder isotropen Symmetrien sein. Im allgemeinen enthalten die Mikroemulsionen Tröpfchen oder Teilchen mit einer maximalen Abmessung, beispielsweise einem Durchmesser, von weniger als 150 nm (1500 Å), beispielsweise gewöhnlich von 10 bis 100 nm (100 bis 1000 Å).

Bezüglich einer weiteren Diskussion der Eigenschaften von Mikroemulsionen wird beispielsweise hingewiesen auf Progress in Surface and Membrane Science 12, Seiten 405 ff., Academic Press (1975) (Rosoff), Dispersion Science and Technology 6, (3), Seiten 317 ff. (1985) (Friberg) und Pharm. Ind. 50, (3), Seiten 370 ff. (1988) (Müller et al).

Aus den obigen Ausführungen ergibt sich, daß es sich bei den erfindungsgemäßen Mikroemulsionsvorkonzentraten um galenische Systeme handelt, die ein Cyclosporin als Wirkstoff enthalten und beim Zusammenbringen mit Wasser allein spontan oder praktisch spontan zur Bildung einer Mikroemulsion befähigt sind.

Pharmazeutische Zusammensetzungen in Form solcher Mikroemulsionsvorkonzentrate, die Cyclosporine als Wirkstoff enthalten, sind neu.

Unter einer pharmazeutischen Zusammensetzung werden hierin Zusammensetzungen verstanden, deren Komponenten oder Bestandteile selbst pharmazeutisch annehmbar sind, so daß diese beispielsweise im Falle einer beabsichtigten oralen Verabreichung für eine orale Anwendung annehmbar und im Falle einer beabsichtigten topischen Verabfolgung für eine topische Anwendung annehmbar sind.

Zusätzlich zu dem als Wirkstoff dienenden Cyclosporin enthält das die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bildende Mikroemulsionsvorkonzentrat (A)

- (2) eine hydrophile Phase,
 (3) eine lipophile Phase, und
 (4) ein oberflächenaktives Mittel.

5 Das Cyclosporin wird in der lipophilen Phase getragen. Zweckmäßigerweise dient sowohl die hydrophile Phase als auch die lipophile Phase als Trägermedium.

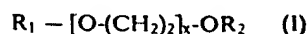
Die erfindungsgemäßen Mikroemulsionsvorkonzentrate stellen artmäßig sogenannte Öl-in-Wasser-Emulsionen (O/W-Emulsionen) dar. Zusammensetzungen gemäß der oben unter (A) erwähnten Zusammensetzung können selbstverständlich jedoch auch untergeordnete Mengen an Wasser enthalten oder ansonsten feinstrukturelle Merkmale aufweisen, die für Mikroemulsionen charakteristisch sind, so daß sie artmäßig beispielsweise Mikroemulsionen vom Typ O/W oder W/O (Wasser-in-Öl-Emulsionen) sein können. Von einem Mikroemulsionsvorkonzentrat werden daher im vorliegenden Fall auch solche Möglichkeiten umfaßt.

Mikroemulsionen, die sich durch Kontakt der ein Mikroemulsionsvorkonzentrat darstellenden erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit Wasser oder mit einem sonstigen wäßrigen Medium ergeben, sind thermodynamisch stabil, was bedeutet, daß sie bei Umgebungstemperatur langfristig stabil bleiben, so daß sie beispielsweise nicht trüb werden oder Tröpfchen mit einer für Emulsionen regulären Größe bilden oder einen Niederschlag ergeben. Zur Bildung einer Mikroemulsion ist natürlich eine ausreichende Menge an Wasser notwendig. Die obere Grenze für die Verdünnung ist zwar nicht kritisch, doch ist im allgemeinen eine Verdünnung von 1 : 1 Gewichtsteilen (ppw), beispielsweise von 1 : 5 Gewichtsteilen (ppw) (Mikroemulsionsvorkonzentrat : H₂O) oder darüber geeignet. Beim Kontakt mit Wasser sollen die die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen darstellenden Mikroemulsionsvorkonzentrate vorzugsweise Mikroemulsionen ergeben können, die bei Umgebungstemperaturen stabil bleiben, was sich beispielsweise durch ein Fehlen irgendeiner optisch beobachtbaren Eintrübung oder Ausfällung äußert, und zwar während einer Zeitdauer von wenigstens 2 Stunden, vorzugsweise von wenigstens 4 Stunden, und insbesondere von wenigstens 12 bis 24 Stunden. Mikroemulsionen, die aus den erfindungsgemäßen Mikroemulsionsvorkonzentraten erhältlich sind, weisen beispielsweise bei den oben angegebenen Verdünnungen vorzugsweise eine mittlere Teilchengröße von etwa 150 nm (1500 Å), insbesondere weniger als etwa 100 bis 110 nm (1000 oder 1100 Å), und beispielsweise bis hinab zu etwa 15 oder 20 nm (150 oder 200 Å), auf.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art enthalten als hydrophile Komponente (2)

- 2.1. einen pharmazeutisch annehmbaren C₁—C₅-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryldiether oder -teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxy-C₂—C₁₂-alkandials oder
 2.2. 1,2-Propylenglykol.

Geeignete Komponenten 2.1. sind beispielsweise Diether- oder Teilether, insbesondere Teilether, von Mono- oder Polyoxyalkandiolen mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und vor allem mit 4 Kohlenstoffatomen. Vorzugsweise ist der Monooxyalkandiolrest oder der Polyoxyalkandiolrest geradkettig. Erfindungsgemäß besonders geeignet sind die Diether oder Teilether der allgemeinen Formel (I)



worin

R₁ für C₁—C₅-Alkyl oder Tetrahydrofurfuryl steht,

R₂ Wasserstoff, C₁—C₅-Alkyl oder Tetrahydrofurfuryl ist, und

x eine Zahl von 1 bis 6, insbesondere von 1 bis 4 und vor allem von etwa 2, bedeutet.

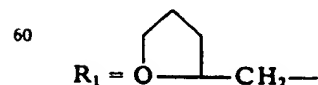
Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind die Teilether der oben definierten Art, beispielsweise Produkte der angegebenen allgemeinen Formel (I), worin R₂ Wasserstoff ist.

Die C₁—C₅-Alkylreste in den oben definierten Ethern können verzweigt oder geradkettig sein, und Beispiele hierfür sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl und t-Butyl.

Soiche Ether sind bekannte und im Handel erhältliche Produkte oder können analog zu bekannten Produkten hergestellt werden. Besonders bevorzugte Produkte der Formel (I), die erfindungsgemäß zur Anwendung gelangen können, sind die Produkte, die unter den Warenbezeichnungen Transcutol und Glycofurol im Handel erhältlich sind.

Transcutol ist die Verbindung Diethylenglykolmonoethylether der Formel (I) mit R₁ = C₂H₅, R₂ = H und x = 2.

Glycofurol, das auch als Tetrahydrofurfurylalkoholpolyethylenglykolether oder α-(Tetrahydrofuranyl)-ω-hydroxypoly(oxy-1,2-ethandiyol) bekannt ist, hat die Formel I mit



R₂ = H und x = ein Mittelwert von 1 bis 2. Diese Verbindung hat ein mittleres Molekulargewicht von etwa 190, einen Siedepunkt von etwa 80 bis 100°C (bei 40 N/m²), eine Dichte von etwa 1,070 bis 1,090 g/cm³ (bei 20°C), einen Hydroxylwert von etwa 300 bis 400, einen Brechungsindex von etwa 1,4545 (D-Linie von Natrium, 589 nm) (bei 40°C) und eine Viskosität von etwa 8 bis 18 mN s/m² (bei 20°C). Bezüglich weiterer Informationen hierüber wird beispielsweise auf Handbook of Pharmaceutical Excipients, Herausgeber American Pharmaceuti-

cal Association/The Pharmaceutical Society of Great Britain, Seite 127 (1986) und auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 577 (1989) von Fiedler hingewiesen.

Die genauen Eigenschaften von Glycofurol schwanken in Abhängigkeit von seiner relativen Reinheit. Sorten schlechterer Qualität enthalten ziemliche Mengen an Tetrahydrofurfurylalkohol und anderen Verunreinigungen. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wird daher vorzugsweise Glycofurol 75 verwendet, bei dem es sich um ein Produkt mit den oben angegebenen Eigenschaften handelt und bei dem der Anteil, welcher der obigen Formel (I) entspricht, worin x für 1 bis 2 steht, im Minimum 95 Prozent beträgt.

Es hat sich vor allem gezeigt, daß die Verwendung von Komponenten der obigen unter 2.1. und 2.2. definierten Art Zusammensetzungen gemäß (A) ergibt, deren hydrophile Phase sich besonders gut als Trägermedium für Cyclosporin eignet, da eine solche hydrophile Phase eine Beladung der Zusammensetzung mit Cyclosporin ermöglicht, die für eine bequeme therapeutische Dosierung, beispielsweise für eine orale Verabfolgung, ausreichend ist.

Zusammensetzungen der oben unter (A) genannten Art, die als hydrophile Phase Komponenten der oben unter 2.1. und/oder 2.2. definierten Art enthalten, können natürlich zusätzlich auch einen oder mehrere weitere Bestandteile als Komponente der hydrophilen Phase enthalten. Vorzugsweise handelt es sich bei solchen weiteren Komponenten jedoch um Materialien, in denen das als Wirkstoff vorhandene Cyclosporin ausreichend löslich ist, so daß hierdurch die Wirksamkeit der als Trägermedium für das Cyclosporin dienenden hydrophilen Phase nicht wesentlich verschlechtert wird. Beispiele für solche mögliche weitere Komponenten der hydrophilen Phase sind niedere Alkanole, beispielsweise C_1 — C_5 -Alkanole, insbesondere Ethanol.

Die Anwendung von Alkanolen, wie Ethanol, als Komponente der hydrophilen Phase ist erfindungsgemäß zwar möglich, aus den oben bereits diskutierten Gründen im allgemeinen jedoch weniger bevorzugt. Die Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art beruhen daher vorzugsweise nicht auf Alkanolen, was bedeutet, daß sie kein Alkanol als vorwiegende Komponente der hydrophilen Phase enthalten. Die hydrophile Phase enthält zweckmäßigerweise weniger als 50 Gewichtsprozent, vorzugsweise weniger als 25 Gewichtsprozent, und insbesondere weniger als 10 Gewichtsprozent, an alkanolischen Komponenten. Am günstigsten ist die hydrophile Phase frei oder praktisch frei von alkanolischen Komponenten, so daß sie im allgemeinen weniger als 5 Gewichtsprozent und vorzugsweise weniger als 2 Gewichtsprozent, beispielsweise nur 0 Gewichtsprozent bis 1 Gewichtsprozent, an alkanolischen Komponenten enthält. Unter einem Alkanol werden dabei insbesondere C_1 — C_5 -Alkanole, und vor allem Ethanol, verstanden.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der hydrophilen Phase der oben unter (A) definierten Zusammensetzungen besteht überhaupt oder im wesentlichen aus Komponenten der oben unter 2.1. oder 2.2. definierten Art, und vor allem aus Transcutol, Glycofurol und/oder 1,2-Propylenglycol. Am günstigsten besteht diese hydrophile Phase insgesamt oder praktisch insgesamt entweder aus den Komponenten 2.1. oder aus der Komponente 2.2.

Zusammensetzungen gemäß der obigen Definition (A), die eine Komponente 2.1. und insbesondere Glycofurol, enthalten, sind von besonderem Interesse, da sie sich besonders gut in Weichgelatine kapseln einschließen lassen. Von solchen Zusammensetzungen hat sich erfindungsgemäß auch ergeben, daß sie überraschenderweise besonders stabil sind, wie beispielsweise an Langzeitstabilitätsprüfungen bei normalen und erhöhten Temperaturen gezeigt werden konnte. Derartige Zusammensetzungen werden daher vor allem den Schwierigkeiten, besonders gerecht, mit denen man es beim Transport und bei der Aufbewahrung arzneilicher Produkte unter Einschluß einer Langzeitaufbewahrung beim Endverbraucher zu tun hat, wie in Hospitälern, Kliniken und ähnlichen Einrichtungen.

Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art enthalten ferner auch eine lipophile Phase (3).

Zu geeigneten Komponenten, die sich als lipophile Phase verwenden lassen, gehören alle pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmittel, die sich mit der jeweils gewählten hydrophilen Phase, wie einer hydrophilen Phase der oben unter 2.1. oder 2.2. definierten Art, nicht vermischen lassen. Solche Lösungsmittel weisen zweckmäßigerweise keine oder praktisch keine oberflächenaktive Funktion auf. Besonders geeignete Komponenten, die als Komponenten (3) für die lipophile Phase verwendet werden können, sind beispielsweise folgende:

Fettsäuretriglyceride, vorzugsweise Fettsäuretriglyceride mit mittlerer Kettenlänge. Besonders eignen sich neutrale Öle, wie neutrale Pflanzenöle, und insbesondere fraktionierte Kokosnußöle, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Miglyol bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu erneut auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 808 bis 809, (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Hierzu gehören beispielsweise die folgenden Produkte:

Miglyol 810

Hierbei handelt es sich um ein fraktioniertes Kokosnußöl, das Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure enthält und ein Molekulargewicht von etwa 520 hat. Es weist eine Fettsäurezusammensetzung mit C_6 maximal 2 Prozent, C_8 etwa 65 bis 75 Prozent, C_{10} etwa 25 bis 35 Prozent und C_{12} maximal 2 Prozent auf, hat eine Säurezahl von etwa 0,1, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 340 bis 360 und verfügt über eine Iodzahl von maximal 1.

Miglyol 812

Hierbei handelt es sich um ein fraktioniertes Kokosnußöl, das Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure enthält und ein Molekulargewicht von etwa 520 hat. Es weist eine Fettsäurezusammensetzung mit C_6 maximal 3 Prozent, C_8 etwa 50 bis 65 Prozent, C_{10} etwa 30 bis 45 Prozent und C_{12} maximal 5 Prozent auf, hat

eine Säurezahl von etwa 0,1, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 330 bis 345 und verfügt über eine Iodzahl von maximal 1.

Miglyol 818

Triglyceride von Caprylsäure, Caprinsäure und Linolensäure mit einem Molekulargewicht von etwa 510. Es weist eine Fettsäurezusammensetzung mit C_6 maximal 3, C_8 etwa 45 bis 60, C_{10} etwa 25 bis 40, C_{12} etwa 2 bis 5 und $C_{18:2}$ etwa 4 bis 6 auf, hat eine Säurezahl von maximal 0,2, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 315 bis 335 und verfügt über eine Iodzahl von maximal 10.

Captex 355⁽¹⁾

Triglycerid von Caprylsäure und Caprinsäure. Dieses Triglycerid weist einen Fettsäuregehalt von Caprinsäure von etwa 2 Prozent, an Caprylsäure von etwa 55 Prozent und an Caprinsäure von etwa 42 Prozent auf. Es hat eine Säurezahl von maximal 0,1, weist eine Verseifungszahl von maximal etwa 325 bis 340 auf und verfügt über eine Iodzahl von maximal 0,5.

Ferner sind auch Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure geeignet, wie die unter der Warenbezeichnung Myritol bekannten und im Handel erhältlichen Produkte, wozu beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 834 (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Das hierzu gehörende Produkt Myritol 813 hat eine Säurezahl von maximal 1, weist eine Verseifungszahl von etwa 340 bis 350 auf und verfügt über eine Iodzahl von etwa 0,5.

Weitere geeignete Produkte dieser Klasse sind Capmul MCT⁽¹⁾, Captex 300⁽¹⁾, Captex 800⁽¹⁾, Neobee M5⁽²⁾ und Mazol 1400⁽³⁾.

⁽¹⁾ = Capital City Products, P. O. Box 569, Columbus, OH, V.St.A.

⁽²⁾ = Stepan, PVO Dept., 100 West Hunter Ave., Maywood, NJ 07607, V.St.A.

⁽³⁾ = Mazer Chemicals, 3938 Porett Drive, Gurnee, IL, V.St.A.

Besonders bevorzugt als Komponente der lipophilen Phase ist das Produkt Miglyol 812.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art enthalten ferner auch ein pharmazeutisch annehmbares oberflächenaktives Mittel (4). Bei dieser oberflächenaktiven Komponente kann es sich um ein hydrophiles oberflächenaktives Mittel 4.1. oder ein lipophiles oberflächenaktives Mittel 4.2. oder auch um Gemische hiervon handeln. Besonders bevorzugt sind die nichtionischen hydrophilen oberflächenaktiven Mittel und die nichtionischen lipophilen oberflächenaktiven Mittel. Beispiele für geeignete hydrophile oberflächenaktive Mittel, die sich als oberflächenaktive Komponenten anwenden lassen, sind folgende:

4.1.1. Reaktionsprodukte von natürlichen oder hydrierten Pflanzenölen und Ethylenglykol, nämlich polyoxyethylenglykolierte natürliche oder hydrierte Pflanzenöle, wie polyoxyethylenglykolierte natürliche oder hydrierte Rizinusöle. Solche Produkte lassen sich in bekannter Weise erhalten, beispielsweise durch Umsetzung eines natürlichen oder hydrierten Rizinusöls oder von Fraktionen hiervon mit Ethylenoxid unter einem Molverhältnis von beispielsweise etwa 1 : 35 bis etwa 1 : 60 und unter wahlweiser Entfernung der freien Polyethylenglykolkomponenten vom Produkt, wie dies in DE-B 11 82 388 und DE-B 15 18 819 beschrieben wird. Besonders geeignet sind die verschiedenen Tenside, die unter der Warenbezeichnung Cremophor erhältlich sind. Hiervon eignen sich vor allem die Produkte mit den Bezeichnungen Cremophor RH 40 mit einer Verseifungszahl von etwa 50 bis 60, einer Säurezahl von unter 1, einer Iodzahl von unter 1, einem Wassergehalt (nach Fischer) von unter 2 Prozent, einem Brechungsindex n_D^{20} von etwa 1,453 bis 1,457 und einem HLB-Wert von etwa 14 bis 16, Cremophor RH 60 mit einer Verseifungszahl von etwa 40 bis 50, einer Säurezahl von unter 1, einer Iodzahl von unter 1, einem Wassergehalt (nach Fischer) von etwa 4,5 bis 5,5 Prozent, einem Brechungsindex n_D^{20} von etwa 1,453 bis 1,457 und einem HLB-Wert von etwa 15 bis 17, und Cremophor EL mit einem Molekulargewicht (bestimmt durch Dampfsmometrie) von etwa 1630, einer Verseifungszahl von etwa 65 bis 70, einer Säurezahl von etwa 2, einer Iodzahl von etwa 28 bis 32 und einem Brechungsindex n_D^{20} von etwa 1,471, wozu beispielsweise erneut auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 326 bis 327 (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Ferner eignen sich als solche Produkte auch die verschiedenen Tenside, die unter der Warenbezeichnung Nikkol erhältlich sind, beispielsweise Nikkol HCO-60. Das Produkt Nikkol HCO-60 ist ein Reaktionsprodukt aus hydriertem Rizinusöl und Ethylenoxid, das folgende Eigenschaften aufweist: Säurezahl = etwa 0,3, Verseifungszahl = etwa 47,4, Hydroxylwert = etwa 42,5, pH-Wert (5 Prozent) = etwa 4,6, APHA-Farbe = etwa 40, Schmelzpunkt = etwa 36,0°C, Gefrierpunkt = etwa 32,4°C, Wassergehalt (Prozent, nach Karl Fischer) = etwa 0,03.

4.1.2. Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, beispielsweise die Mono- und Triäurylester, Mono- und Tripalmitylester, Mono- und Tristearylester und Mono- und Trioleylester, wie sie unter der Warenbezeichnung Tween bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1300 bis 1304 (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Hierzu gehören beispielsweise die folgenden Produkte:

Tween 20 = Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat,
 Tween 40 = Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat,
 Tween 60 = Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat,
 Tween 80 = Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat,
 Tween 65 = Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat,
 Tween 85 = Polyoxyethylen(20)sorbitantriöleat,

Tween 21 = Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat,
 Tween 61 = Polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat und
 Tween 81 = Polyoxyethylen(5)sorbitanmonooleat.

Besonders bevorzugte Produkte aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind die oben erwähnten Produkte Tween 40 und Tween 80.

4.1.3. Polyoxyethylenfettsäureester, beispielsweise die bekannten Arten an Polyoxyethylenstearinsäureestern, die unter der Warenbezeichnung Myrj im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 834 (1989) von Fiedler hingewiesen wird, und auch die bekannten Polyoxyethylenfettsäureester, die im Handel unter der Warenbezeichnung Cetiol HE erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 284 (1989) von Fiedler verwiesen wird, und ein besonders bevorzugtes Produkt aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ist das Produkt Myrj 52, das einen Brechungsindex n_D^{25} von etwa 1,1 hat, einen Schmelzpunkt von etwa 40 bis 44°C aufweist, über einen HLB-Wert von etwa 16,9 verfügt, eine Säurezahl von etwa 0 bis 1 hat und eine Verseifungszahl von etwa 25 bis 35 aufweist.

4.1.4. Copolymerisate von Polyoxyethylen und Polyoxypropylen, wie sie beispielsweise unter den Warenbezeichnungen Pluronic und Emkalyx bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 956 bis 958 (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Ein besonders bevorzugtes Produkt aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ist das Produkt Pluronic F68.

4.1.5. Blockcopolymerisate von Polyoxyethylen und Polyoxypropylen, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Poloxamer bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 959 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Ein besonders geeignetes Produkt dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ist das Produkt Poloxamer 188.

4.1.6. Dioctylsuccinat, Dioctylnatriumsulfosuccinat, Di-[2-ethylhexyl]-succinat oder Natriumlaurylsulfat.

4.1.7. Phospholipide, insbesondere Lecithine, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 731 bis 733 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Zu Lecithinen, die sich zur Anwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eignen, gehören insbesondere Sojabohnenlecithine.

4.1.8. Mono- und Difettsäureester von Propylenglykol, wie Propylenglykoldicaprylat, Propylenglykoldilaurat, Propylenglykolhydroxystearat, Propylenglykolisostearat, Propylenglykollaurat, Propylenglykolricinoleat, Propylenglykolstearat und dergleichen, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1013 ff. (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Besonders bevorzugt ist Propylenglykolcaprylsäurecaprinsäurediester, der unter der Warenbezeichnung Miglyol 840 bekannt und im Handel erhältlich ist, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 809 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Miglyol 840 hat einen Fettsäuregehalt von C₆ maximal etwa 3 Prozent, C₈ etwa 65 bis 80 Prozent, C₁₀ etwa 15 bis 30 Prozent und C₁₂ maximal 3 Prozent, und weist eine Säurezahl von maximal 0,1, eine Verseifungszahl von etwa 320 bis 340 und eine Iodzahl von maximal 1 auf.

4.1.9. Gallensalze, beispielsweise Alkalisalze, wie Natriumtaurocholat.

Beispiele für geeignete lipophile oberflächenaktive Mittel zur Anwendung als oberflächenaktive Komponente sind folgende:

4.2.1. Umesterungsprodukte von natürlichen Pflanzenölglyceriden und Polyalkylenpolyolen. Solche Umesterungsprodukte sind im Stand der Technik bekannt und lassen sich beispielsweise unter Anwendung der in US-A 32 88 824 allgemein beschriebenen Verfahren herstellen. Zu ihnen gehören Umesterungsprodukte aus verschiedenen natürlichen, beispielsweise nichthydrierten, Pflanzenölen, wie Maisöl, Kernöl, Mandelöl, Erdnußöl, Olivenöl und Palmöl sowie Gemische hiervon mit Polyethylenglykolen, insbesondere mit Polyethylenglykolen, die ein mittleres Molekulargewicht von 200 bis 800 haben. Bevorzugte Produkte erhält man durch Umesterung von 2 Mol eines natürlichen Pflanzenöltriglycerids mit 1 Mol Polyethylenglykol, das beispielsweise ein mittleres Molekulargewicht von 200 bis 800 aufweist. Verschiedene Formen dieser Klasse an Umesterungsprodukten sind bekannt und im Handel unter der Warenbezeichnung Labrafil erhältlich, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 707 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Als Komponenten in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen besonders geeignet sind die Produkte Labrafil M 1944 CS, wobei es sich um ein Umesterungsprodukt von Kernöl und Polyethylenglykol handelt, das eine Säurezahl von etwa 2 hat, eine Verseifungszahl von etwa 145 bis 175 aufweist und über eine Iodzahl von etwa 60 bis 90 verfügt, und Labrafil M 2130 CS, bei dem es sich um ein Umesterungsprodukt von C₁₂-C₁₈-Glycerid und Polyethylenglykol handelt, das einen Schmelzpunkt von etwa 35 bis 40°C hat, eine Säurezahl von unter 2 hat, eine Verseifungszahl von etwa 185 bis 200 aufweist und über eine Iodzahl von unter 3 verfügt.

4.2.2. Monoglyceride, Diglyceride und Mono/Di-Glyceride, insbesondere: Veresterungsprodukte von Caprylsäure oder Caprinsäure mit Glycerin. Bevorzugte Produkte dieser Klasse sind beispielsweise die Produkte, welche Monoglyceride und Diglyceride von Caprylsäure/Caprinsäure enthalten oder daraus im wesentlichen oder praktisch bestehen, und solche Produkte sind im Handel unter der Warenbezeichnung Imwitor erhältlich, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 645 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Ein besonders geeignetes Produkt aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ist das Produkt Imwitor 742, bei dem es sich um ein Veresterungsprodukt aus einem Gemisch von etwa 60 Gewichtsteilen (ppw) Caprylsäure und etwa 40 Gewichtsteilen (ppw) Caprinsäure mit Glycerin handelt. Imwitor 742 ist gewöhnlich eine gelbliche kristalline Masse, die bei etwa 26°C flüssig ist. Es weist eine Säurezahl von maximal 2 auf, hat eine Iodzahl von maximal 1, verfügt über eine Verseifungszahl von

etwa 235 bis 275, enthält etwa 40 bis 50 Prozent Monoglyceride, verfügt über einen Gehalt an freiem Glycerin von maximal 2 Prozent, hat einen Schmelzpunkt von etwa 24 bis 26°C, enthält nichtverseifbare Bestandteile von maximal 0,3 Prozent und verfügt über eine Peroxidzahl von maximal 1.

4.2.3. Sorbitanfettsäureester der verschiedensten bekannten Arten, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Span im Handel erhältlich sind, und hierzu gehören beispielsweise Sorbitanmonolaurylester, Sorbitanmonopalmitylester, Sorbitanmonostearylester, Sorbitantristearylester, Sorbitanmonooleyester und Sorbitantrioleyester, und hierzu wird beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1139 bis 1140 (1989) von Fiedler verwiesen.

4.2.4. Pentaerythritfettsäureester und Polyalkylenglykolether, wie Pentaerythritdioleat, Pentaerythritdistearat, Pentaerythritmonolaurat, Pentaerythritpolyglykolether und Pentaerythritmonostearat und auch Pentaerythritfettsäureester, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 923 bis 924 (1989) von Fiedler verwiesen wird.

4.2.5. Monoglyceride, wie Glycerinmonooleat, Glycerinmonopalmitat und Glycerinmonostearat, wie sie beispielsweise unter den Warenbezeichnungen Myvatex, Myvaplex und Myverol bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 836 (1989) von Fiedler verwiesen wird, und acetylierte, beispielsweise monoacetylierte und diacetylierte, Monoglyceride, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Myvacet bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 835 (1989) von Fiedler verwiesen wird.

4.2.6. Glycerintriacetat oder (1,2,3)-Triacetin, wozu beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 952 (1989) von Fiedler hingewiesen wird.

4.2.7. Sterole und Derivate hiervon, beispielsweise Cholesterol und Derivate hiervon, insbesondere Phytosterole, wie Produkte, die Sitosterol, Campesterol oder Stigmasterol enthalten, und Ethylenoxidaddukte hiervon, beispielsweise Sojasterole und Derivate hiervon, wie sie unter der Warenbezeichnung Generol bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 554 und 555 (1989) von Fiedler hingewiesen wird, und zwar insbesondere die Produkte Generol 122, 122 E5, 122 E10 und 122 E25.

Zu Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art gehören Systeme, die entweder ein einzelnes oberflächenaktives Mittel oder ein Gemisch an oberflächenaktiven Mitteln enthalten, beispielsweise Systeme aus einem ersten oberflächenaktiven Mittel und einem oder mehreren cooberflächenaktiven Mitteln. Oberflächenaktive und cooberflächenaktive Kombinationen können beispielsweise aus den bekannten Arten an oberflächenaktiven Mitteln ausgewählt werden, die oben unter 4.1.1. bis 4.2.7. angegeben worden sind.

Enthält die hydrophile Phase einen Diether oder Teilether der oben unter 2.1. definierten Art, insbesondere Transcutol oder Glycofurol, dann ist die Anwendung eines einzelnen oberflächenaktiven Mittels im allgemeinen ausreichend, obwohl gewünschtenfalls auch cooberflächenaktive Mittel zugesetzt werden können, um beispielsweise das Stabilitätsverhalten weiter zu verbessern. Wird 1,2-Propylenglykol als einzige oder hauptsächliche Komponente der hydrophilen Phase angewandt, dann ist im allgemeinen der Einsatz von wenigstens zwei oberflächenaktiven Mitteln notwendig, nämlich einem oberflächenaktiven Mittel und einem cooberflächenaktiven Mittel. Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art, in denen 1,2-Propylenglykol als hydrophile Phase vorhanden ist, enthalten daher zweckmäßigerweise sowohl ein oberflächenaktives Mittel als auch ein cooberflächenaktives Mittel.

Oberflächenaktive Mittel der oben unter 4.1.1., 4.1.3., 4.1.7., 4.2.2. und 4.2.5. definierten Art sind für die Anwendung in Zusammensetzungen der oben unter (A) erwähnten Art von besonderem Interesse. Besonders geeignete Kombinationen aus oberflächenaktiven Mitteln und cooberflächenaktiven Mitteln sind hydrophile/lipophile oberflächenaktive Kombinationen, wie Kombinationen von oberflächenaktiven Mitteln der oben unter 4.1.1. beschriebenen Art mit oberflächenaktiven Mitteln der oben unter 4.2.5. beschriebenen Art.

Enthält das oberflächenaktive Mittel ein für das als Wirkstoff vorhandene Cyclosporin geeignetes Lösungsmittel, wie dies beispielsweise für die oberflächenaktiven Mittel oder Gemische von oberflächenaktiven Mitteln der oben unter 4.1.1. bis 4.2.7. genannten Art gilt, dann kann dieses Mittel in die Zusammensetzungen der oben unter (A) definierten Art nicht lediglich als oberflächenaktives Mittel, sondern auch im Überschuß als weitere Trägerphase oder Colösungsmittelphase eingearbeitet werden, wie als Teil der hydrophilen oder lipophilen Phase.

Die Zusammensetzungen der oben unter (A) genannten Art können als weitere Komponente auch

(5) ein Verdickungsmittel enthalten.

Als solche Verdickungsmittel eignen sich die im Stand der Technik bekannten und angewandten Verdickungsmittel, und hierzu gehören beispielsweise pharmazeutisch annehmbare polymere Materialien und anorganische Verdickungsmittel, wie Verdickungsmittel der folgenden Arten:

5.1. Polyacrylatharze und copolymere Polyacrylatharze, wie Harze aus Polyacrylsäure und aus Polyacrylsäure und Polymethacrylsäure, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Carbopol bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 254 bis 256 (1989) von Fiedler verwiesen wird, insbesondere die Produkte Carbopol 934, 940 und 941, sowie Eudragit, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 486 bis 487 (1989) von Fiedler hingewiesen wird, insbesondere die Produkte Eudragit E, L, S, RL und RS, und vor allem die Produkte Eudragit E, L und S.

5.2. Cellulosen und Cellulosederivate unter Einschluß von Alkylcellulosen, wie Methylcellulose, Ethylcellulose und Propylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, wie Hydroxypropylcellulosen und Hydroxypropylalkylcel-

lulosen, wie Hydroxypropylmethylcellulosen, acylierte Cellulosen, wie Celluloseacetate, Celluloseacetatphthalate, Celluloseacetatsuccinate und Hydroxypropylmethylcellulosephthalate, sowie Salze hiervon, wie Natriumcarboxymethylcellulosen. Beispiele für solche Produkte, die sich zur Anwendung bei der vorliegenden Erfindung eignen, sind die verschiedenen bekannten und im Handel erhältlichen Produkte, wie die Produkte mit den Warenbezeichnungen Klucel und Methocel, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 688 und 790 (1989) von Fiedler verwiesen wird, insbesondere die Produkte mit den Bezeichnungen Klucel LF, MF, GF und HF und Methocel K 100, K 15M, K 100M, E 5M, E 15, E 15M und E 100M.

5.3. Polyvinylpyrrolidone unter Einschluß von beispielsweise Poly-N-vinylpyrrolidonen und Vinylpyrrolidoncopolymerisaten, wie Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate. Beispiele für solche Verbindungen, die sich zur Anwendung bei der vorliegenden Erfindung eignen, sind die hierfür bekannten und im Handel erhältlichen Produkte, wie das Produkt mit der Warenbezeichnung Kollidon, das in den Vereinigten Staaten von Amerika auch als Povidone bezeichnet wird, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 694 bis 696 (1989) von Fiedler verwiesen wird, und insbesondere die Produkte Kollidon 30 und 90.

5.4. Polyvinylharze unter Einschluß von beispielsweise Polyvinylacetaten und Polyvinylalkoholen, und auch andere polymere Materialien unter Einschluß von Tragacanthgummi, Gummi arabikum, Alginaten, wie Alginsäure, und Salzen hiervon, wie Natriumalginaten.

5.5. Anorganische Verdickungsmittel, wie Attapulgit, Bentonit und Silikate unter Einschluß hydrophober Siliciumdioxide, wie alkylierte, beispielsweise methylierte, Siliciumdioxidgele, insbesondere kolloidale Siliciumdioxide, wie sie unter der Warenbezeichnung Aerosil bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu beispielsweise auf Handbook of Pharmaceutical Excipients, Herausgeber American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Society of Great Britain, Seiten 253 bis 256 (1986) hingewiesen wird, und insbesondere die Produkte Aerosil 130, 200, 300, 380, 0, OX 50, TT 600, MOX 80, MOX 170, LK 84 und das methylierte Aerosil R 972.

Im Falle von Zusammensetzungen der oben unter (A) erwähnten Art, die oral verabreicht werden sollen, können Verdickungsmittel verwendet werden, die beispielsweise für den Effekt einer verzögerten Freigabe des Wirkstoffs sorgen. Ist eine orale Verabreichung beabsichtigt, dann ist die Verwendung solcher Verdickungsmittel im allgemeinen nicht notwendig und im allgemeinen auch weniger bevorzugt. Die Verwendung von Verdickungsmitteln ist andererseits jedoch angezeigt, wo beispielsweise eine topische Anwendung vorgesehen ist.

Zusammensetzungen der oben unter (A) angegebenen Art können auch einen oder mehrere weitere Zusätze enthalten, insbesondere Verdünnungsmittel, Antioxidantien, wie Ascorbylpalmitat, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT) und Tocopherole, wie α -Tocopherol (Vitamin E), Aromastoffe und dergleichen. Die Anwendung eines Antioxidationsmittels, insbesondere eines Tocopherols, ist besonders günstig.

Falls geplant ist, insbesondere im Falle einer beabsichtigten oralen Verabreichung, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen der unter (A) definierten Art für eine direkte Verabfolgung geeignete Enddosierungsformen darstellen sollen, dann lassen sich durch die vorliegende Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen bereitstellen, die ein Cyclosporin als Wirkstoff enthalten und die selbst Mikroemulsionen darstellen. Für eine orale Verabreichung können Mikroemulsionen, die man beispielsweise durch Verdünnung eines Mikroemulsionsvorkonzentrats der unter (A) definierten Art mit Wasser oder einem sonstigen wäßrigen Medium erhält, direkt als Trinkformulierungen verwendet werden. Ist eine topische Anwendung vorgesehen, dann enthalten Zusammensetzungen, in denen ein hydrokolloidales Verdickungsmittel beispielsweise der oben unter 5.2. oder 5.4. angegebenen Art vorhanden ist, zweckmäßigerweise auch Wasser, so daß sich eine wäßrige Mikroemulsion in Form eines Gels, einer Paste, einer Creme oder dergleichen ergibt. Solche Zusammensetzungen sind ebenfalls neu. Zu einer weiteren Ausführungsform der Erfindung gehört daher:

(B) eine pharmazeutische Zusammensetzung, wie in Anspruch 24 definiert.

Zusammensetzungen gemäß dieser Definition (B) können irgendwelche Komponenten (1) bis (4) der oben im Zusammenhang mit den Zusammensetzungen (A) definierten Art und (6) Wasser enthalten. Die Zusammensetzungen (B) sind Mikroemulsionen von Öl-in-Wasser (O/W-Emulsionen). Sie weisen vorzugsweise Stabilitätseigenschaften auf, wie sie oben im Zusammenhang mit Mikroemulsionen beschrieben worden sind, die aus den unter (A) definierten Zusammensetzungen erhalten werden können.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können zur Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise angewandt werden, beispielsweise oral in einer Einheitsdosierungsform, wie in Form einer Hartgelatine kapsel oder einer Weichgelatine kapsel, parenteral oder topisch, beispielsweise zur Anwendung auf die Haut, wie als Creme, Paste, Lotion, Gel, Salbe, Breiumschlag, Kataplasma, Pflaster, Hautauflage und dergleichen, oder für eine ophthalmische Anwendung, beispielsweise in Form von Augentropfen, Augenlotionen oder Augengelen. Leicht fließfähige Formen, wie Lösungen und Mikroemulsionen, können ebenfalls beispielsweise für eine intraläsionale Injektion zur Behandlung von Psoriasis angewandt oder rektal verabreicht werden, beispielsweise als ein Enema für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Darms oder der Crohn-Krankheit. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind jedoch in erster Linie für eine orale oder topische Anwendung gedacht, und insbesondere für eine Anwendung auf die Haut.

Der relative Anteil der Bestandteile in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen schwankt natürlich stark in Abhängigkeit von der jeweiligen Art der Zusammensetzung, wie der Frage, ob es sich dabei um ein Mikroemulsionsvorkonzentrat, eine Mikroemulsion, eine reguläre Emulsion, eine Lösung und dergleichen handelt. Die relativen Mengenteile schwanken ebenfalls in Abhängigkeit von der jeweiligen Funktion der in der Zusammensetzung enthaltenen Zusätze, wie im Falle einer oberflächenaktiven Komponente bei einem Mikroemulsionsvorkonzentrat davon, ob diese Komponente nur als ein oberflächenaktives Mittel oder sowohl als ein

oberflächenaktives Mittel als auch als ein Lösungsmittel angewandt wird. Die relativen Mengenanteile schwanken auch in Abhängigkeit von den jeweils angewandten Zusätzen und den für die jeweilige Zusammensetzung gewünschten physikalischen Eigenschaften, beispielsweise im Falle einer Zusammensetzung für eine topische Anwendung davon, ob es sich dabei um eine freifließende Flüssigkeit oder eine Paste handeln soll. Die Bestimmung der im jeweiligen Fall verarbeitbaren Mengenanteile liegt im allgemeinen im Rahmen des fachmännischen Könnens. Alle im folgenden angegebenen Mengenanteile und relativen Gewichtsbereiche sind daher lediglich als bevorzugte oder individuelle Lehren der Erfindung anzusehen und nicht als Beschränkung der Erfindung in ihrem breitesten Gesichtspunkt.

Die Menge an in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vorhandenem Cyclosporin schwankt natürlich beispielsweise in Abhängigkeit vom beabsichtigten Verabreichungsweg und der Frage, in welchem Anteil die anderen Komponenten, und insbesondere die oben beschriebenen Komponenten (3) bis (6) vorhanden sind. Im allgemeinen ist das Cyclosporin jedoch in einer Menge zugegeben, die innerhalb des Bereichs von 0,05, insbesondere von etwa 0,1, bis etwa 35 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, liegt.

Die Komponenten (2) sind in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zweckmäßigerweise in einer Menge von etwa 0,5 bis etwa 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Im Falle erfindungsgemäßer Zusammensetzungen, die eine Komponente 2.1., wie Glycolfurool oder Transcutol enthalten, ist diese Komponente 2.1. im allgemeinen in einer Menge von etwa 1 bis etwa 90 Gewichtsprozent, und normalerweise in einer Menge von etwa 5 oder 10 bis etwa 70 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Im Falle von Zusammensetzungen der oben unter (A) oder (B) definierten Art, die eine Komponente 2.2. enthalten, ist die Komponente 2.2. im allgemeinen in einer Menge von etwa 2 bis etwa 50 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, zugegeben. Im Falle erfindungsgemäßer Zusammensetzungen, die eine Komponente (2) oder (3) enthalten, ist jede dieser Komponenten im allgemeinen in einer Menge von etwa 0,5 bis etwa 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft daher

(C) Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (A) für eine orale Verabreichung, beispielsweise in einer für eine orale Verabreichung geeigneten oder brauchbaren Form.

Für Zusammensetzungen gemäß der obigen Definition (A), die für eine nichttopische Verabreichung vorgesehen sind und insbesondere für orale Dosierungsformen (C), gilt weiter auch noch folgendes:

- (a) Das Cyclosporin ist im allgemeinen in einer Menge von etwa 1 oder 2 bis etwa 30 Gewichtsprozent, und zweckmäßigerweise in einer Menge von etwa 4 bis etwa 25 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Vorzugsweise ist das Cyclosporin in einer Menge von etwa 5 bis etwa 25 Gewichtsprozent, insbesondere etwa 20 Gewichtsprozent, beispielsweise in einer Menge von etwa 5 bis 15 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.
- (b) Die Komponente 2.1. ist, falls vorhanden, im allgemeinen in einer Menge von etwa 15 bis etwa 85 Gewichtsprozent, zweckmäßigerweise von etwa 20 bis etwa 80 Gewichtsprozent, und insbesondere von etwa 25 bis etwa 70 Gewichtsprozent, beispielsweise in einer Menge von etwa 30 bis etwa 50 oder 60 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.
- (c) Das Cyclosporin und die Komponente 2.1. sind, falls vorhanden, im allgemeinen in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,75 bis 20, zweckmäßigerweise etwa 1 : 1 bis 15, und insbesondere etwa 1 : 1 bis 5, beispielsweise etwa 1 : 1 oder 1 : 1,5 bis 4 Gewichtsteilen (ppw) (Cyclosporin zur Komponente 2.1.) zugegeben.
- (d) Die Komponente 2.2. ist, falls vorhanden, im allgemeinen in einer Menge von etwa 3 bis etwa 45 Gewichtsprozent, zweckmäßigerweise etwa 5 bis etwa 30 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, zugegeben.
- (e) Das Cyclosporin und die Komponente 2.2. sind, falls vorhanden, im allgemeinen in einem Verhältnis von 1 : 0,1 bis 20, zweckmäßigerweise etwa 1 : 0,2 bis 10 Gewichtsteilen (ppw) zugegeben. Insbesondere sind diese Bestandteile in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,3 bis 6, beispielsweise einem Verhältnis von 1 : 0,5 bis 3, Gewichtsteilen (ppw) (Cyclosporin zu Komponente 1.1.) vorhanden.
- (f) Die Komponente (3) ist im allgemeinen in einer Menge von bis zu etwa 45 Gewichtsprozent und zweckmäßigerweise bis zu etwa 40 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Die Komponente (3) ist bevorzugt in einer Menge von etwa 2 bis etwa 45 Gewichtsprozent, noch weiter bevorzugt in einer Menge von etwa 3 bis etwa 35 Gewichtsprozent, und besonders bevorzugt in einer Menge von etwa 5 oder 10 Gewichtsprozent bis etwa 30 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.
- (g) Die Komponenten (3) und 2.1. sind, falls zugegeben, im allgemeinen in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,5 bis 40, zweckmäßigerweise etwa 1 : 0,5 bis 20, und insbesondere etwa 1 : 0,75 bis 10, beispielsweise von etwa 1 : 0,75 bis 4, Gewichtsteilen (ppw) (Komponente 3 zu Komponente 2), vorhanden.
- (h) Die Komponenten (3) und 2.2. sind, falls zugegeben, gewöhnlich in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,075 bis 22, zweckmäßigerweise etwa 1 : 0,1 bis 15, und insbesondere etwa 1 : 0,15 bis 6, beispielsweise etwa 1 : 0,5 bis 3, Gewichtsteilen (ppw), Komponente 3 zu Komponente 2.2., vorhanden.
- (i) Die Komponenten (4) sind, (unter Einschluß von sowohl Komponenten des Typs 4.1. als auch des Typs 4.2.), im allgemeinen in einer Menge von bis zu etwa 90 Gewichtsprozent, beispielsweise von etwa 20 bis etwa 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Die Komponenten (3) sind vorzugsweise in einer Menge von etwa 20 oder 25 bis etwa 80 oder 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden, beispielsweise in einer Menge von

etwa 25 bis etwa 55 Gewichtsprozent, wenn eine Komponente 2.1. verwendet wird, oder in einer Menge von etwa 40 bis 75 Gewichtsprozent, wenn eine Komponente 2.2. angewandt wird.

(j) Das Cyclosporin und die Komponente (4) (unter Einschluß beider Komponenten vom Typ 4.1. und 4.2.) sind, im allgemeinen in einem Verhältnis von etwa 1 : 0,5 bis 20, zweckmäßigerweise von bis zu 12, Gewichtsteilen (ppw) vorhanden. Fallweise sind diese Komponenten in einem Verhältnis von etwa 1 : 1 bis 10 Gewichtsteilen (ppw) vorhanden, wobei dieses Gewichtsverhältnis etwa 1 : 1 bis 5 beträgt, falls eine Komponente 2.1. vorhanden ist, oder bei etwa 1 : 3 bis 8 liegt, falls eine Komponente 2.2. zugegen ist. (Cyclosporin zu Komponente (4).)

Bei Zusammensetzungen der oben unter (A) und (B) definierten Art (Mikroemulsionsvorkonzentrate und Mikroemulsionen) sind die relativen Verhältnisse aus den Bestandteilen von (2) der hydrophilen Phase, (3) der lipophilen Phase und (4) dem oberflächenaktiven Mittel von der Konzentration des vorhandenen Cyclosporins abhängig. Sie schwanken ferner auch in Abhängigkeit vom relativen Anteil zueinander.

Die Zusammensetzungen (A) können daher dadurch definiert werden, daß sie (1) ein Cyclosporin zusammen mit (2) einer hydrophilen Phase, der oben unter 2.1. oder 2.2. definierten Art, (3) einer lipophilen Phase, beispielsweise der oben unter 3.1. oder 3.2. definierten Art, und (4) ein oberflächenaktives Mittel, beispielsweise der oben unter 4.1. oder 4.2. definierten Art, enthalten, wobei die relativen Anteile von Cyclosporin zu (2) zu (3) zu (4) so gewählt sind, daß sich beim Kontakt mit Wasser, wie beispielsweise den oben angegebenen relativen Mengenverhältnissen von 1 : 1 Gewichtsteilen (ppw) (Cyclosporin + (2) + (3) + (4) : H₂O) oder darüber, eine Mikroemulsion, beispielsweise vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), erhalten läßt.

Ähnlich können auch die Zusammensetzungen (B) dadurch definiert werden, da sie (1) ein Cyclosporin zusammen mit den oben erwähnten Komponenten (2), (3) und (4) sowie Wasser in relativen Mengenanteilen, wie sie beispielsweise oben angegeben worden sind, enthalten, die zur Bildung einer Mikroemulsion, beispielsweise einer Emulsion vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), notwendig sind.

Zusammensetzungen gemäß obiger Definitionen (A) und (B) enthalten vorzugsweise etwa 2 bis etwa 30, weiter bevorzugt etwa 5 bis etwa 20, und besonders bevorzugt etwa 10 bis etwa 15, Gewichtsprozent Cyclosporin, bezogen auf das Gesamtgewicht an Cyclosporin und den Komponenten (2) + (3) + (4).

Entspricht die Komponente (2) der Zusammensetzungen (A) oder (B) der oben unter 2.1. definierten Art, so daß sie beispielsweise Transcutol oder Glycofurol ist, dann sind die Komponenten 2.1., (3) und (4) so vorhanden, daß die Komponente 2.1. vorzugsweise eine Menge von etwa 15 bis etwa 85 Gewichtsprozent, insbesondere von etwa 25 bis etwa 65 Gewichtsprozent, ausmacht, die Komponente (3) vorzugsweise in einer Menge von etwa 2 bis 40, insbesondere von etwa 3 bis etwa 35, und vor allem von etwa 3 bis etwa 30, Gewichtsprozent vorhanden ist, und die Menge der Komponente (4) etwa 15 bis etwa 85 Gewichtsprozent und vorzugsweise etwa 25 bis etwa 55 oder 60 Gewichtsprozent, ausmacht, wobei alle Prozentangaben auf das Gewicht der Gesamtmenge aus 2.1. + (3) + (4) bezogen sind. Die Verwendung von Glycofurol ist von besonderem Interesse.

Ist die Komponente (2) bei den Zusammensetzungen (A) oder (B) 1,2-Propylenglykol, nämlich die oben angegebene Komponente 2.2., dann sind die Komponenten 2.2., (3) und (4) zweckmäßigerweise in Mengen vorhanden, die etwa 3 bis etwa 35 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 3 bis etwa 25 Gewichtsprozent, der Komponente 2.2. ergeben, etwa 2 bis etwa 35 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 3 bis etwa 30 Gewichtsprozent, der Komponente (3) betragen, und etwa 45 bis etwa 90 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 50 bis etwa 90 Gewichtsprozent, beispielsweise etwa 55 bis etwa 80 Gewichtsprozent, der Komponente (4) ausmachen, wobei alle Prozentangaben auf das Gesamtgewicht aus den Komponenten 2.2. + (3) + (4) bezogen sind. Ist die Komponente (2) 1,2-Propylenglykol, dann enthält die Komponente (4) im allgemeinen sowohl ein oberflächenaktives Mittel als auch ein cooberflächenaktives Mittel. Wird ein cooberflächenaktives Mittel verwendet, dann ist das oberflächenaktive Mittel und das cooberflächenaktive Mittel zweckmäßigerweise in einem Verhältnis von bis zu etwa 50 : 1, vorzugsweise bis zu 20 : 1, und insbesondere bis zu 15 : 1, beispielsweise von 2 bis 15 : 1, Gewichtsteilen (ppw) (oberflächenaktives Mittel : cooberflächenaktives Mittel) vorhanden.

Die Fig. 1 der Zeichnung zeigt eine Dreiwegauftragung für die relativen Konzentrationen der Komponenten 2.1., beispielsweise von Glycofurol, (3), beispielsweise von Miglyol 812, und (4), beispielsweise von Cremophor RH 40, in Zusammensetzungen gemäß (A), die etwa 10 Gewichtsprozent Cyclosporin, beispielsweise Cyclosporin, enthalten. Die relative Konzentration der Komponente 2.1. erhöht sich von 0 Prozent längs der linken Grenze der Auftragung bis auf 100 Prozent an der unteren rechten Ecke, wie dies durch den Pfeil 2.1. angegeben ist. Die Konzentration der Komponente (3) erhöht sich von 0 Prozent an der rechten Grenze der Auftragung bis auf 100 Prozent an der unteren linken Ecke, wie dies durch den Pfeil 2 angegeben ist. Eine Zusammensetzung, die lediglich 50 Prozent der Komponente 2.1. und 50 Prozent der Komponente (3) enthält, ist daher durch den Mittelpunkt der Grundlinie der Auftragung festgelegt. Die relative Konzentration der Komponente (4) erhöht sich von 0 Prozent an der Grundlinie der Auftragung bis zu 100 Prozent am Apex, was durch den Pfeil 3 gezeigt ist. Die Linien innerhalb der Auftragung entsprechen Anteilen von jeweils 10 Prozent, die von 0 Prozent an jeder Grenze bis zu 100 Prozent am gegenüberliegenden Apex reichen.

Bei Zusammensetzungen der unter (A) und (B) definierten Art liegt das relative Verhältnis der Komponenten 2.1., (3) und (4) zweckmäßigerweise innerhalb der Fläche A, die von der Linie a der Fig. 1 definiert wird. Vorzugsweise liegt das relative Verhältnis der Komponenten 2.1., (3) und (4) innerhalb der Fläche B, die von der Linie b der Fig. 1 definiert wird, wobei sich Mikroemulsionen auf Basis dieser Verhältnisse dadurch auszeichnen, daß sie über die beste Stabilität verfügen, nämlich beispielsweise eine Stabilität von über 24 Stunden bei einer mittleren Teilchengröße von weniger als 100 nm (1000 Å) haben. Erfindungsgemäße Zusammensetzungen, welche die Komponenten 2.1., (3) und (4) in einem relativen Verhältnis enthalten, wie dies oben im Zusammenhang mit der Fig. 1 definiert worden ist, sind daher besonders bevorzugte Ausführungsformen.

Die Fig. II der Zeichnung zeigt eine Dreiwegauftragung für die relativen Konzentrationen der Komponen-

ten 2.2., (3), beispielsweise Miglyol 812, und (4) in Zusammensetzungen gemäß (A), die etwa 10 Gewichtsprozent Cyclosporin, beispielsweise Ciclosporin, enthalten. In diesem Fall ist die Komponente (4) ein geeignetes Gemisch aus oberflächenaktivem Mittel und cooberflächenaktivem Mittel, beispielsweise in einem Verhältnis von 11 : 1 Gewichtsteilen (ppw), das beispielsweise 11 Gewichtsteile Cremophor RH 40 und 1 Gewichtsteil Glycerinmonooleat enthält. Die relativen Mengen der Komponenten 2.2., (3) und (4) sind auch hier, genauso wie bei der Fig. 1, wiederum durch die Pfeile 2.2, 3 und 4 festgelegt.

Bei Zusammensetzungen der unter (A) und (B) definierten Art liegen die relativen Verhältnisse der Komponenten 2.2., (3) und (4) zweckmäßigerweise innerhalb der Fläche X, die von der Linie x der Fig. II definiert wird. Vorzugsweise liegen die relativen Verhältnisse der Komponenten 2.2., (3) und (4) innerhalb der Fläche Y, die von der Linie y der Fig. II definiert wird. Insbesondere liegen die relativen Verhältnisse der Komponenten 2.2., (3) und (4) innerhalb der Fläche Z der Fig. I, die von der Linie z definiert wird, wobei Mikroemulsionen auf Basis von Verhältnissen innerhalb der Flächen Y und Z über eine mittlere Teilchengröße in der Größenordnung von 110 nm (1100 Å) und unter 20 nm (unter 200 Å) verfügen und eine Stabilität von beispielsweise über 24 Stunden haben.

Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (C) können zusätzlich auch ein Verdickungsmittel enthalten, obwohl dies, wie oben erwähnt, im allgemeinen weniger bevorzugt ist. Zu geeigneten Verdickungsmitteln gehören irgendwelche Verdickungsmittel der oben unter (5) beschriebenen Art. Die Menge eines solchen Verdickungsmittels kann schwanken und ist beispielsweise abhängig von der erforderlichen Konsistenz des Endprodukts, nämlich ob dieses Produkt eine verdickte fließfähige Form, beispielsweise für die Abfüllung in Kapseln und dergleichen, oder ausreichend nachgiebig sein soll, damit es sich kneten oder formen und so beispielsweise zur Herstellung von Tabletten oder dergleichen verwenden läßt. Die Menge an Verdickungsmittel hängt natürlich von der Art des jeweiligen Verdickungsmittels ab. Die Komponenten (5) sind, falls zugegen, im allgemeinen in einer Menge von bis zu etwa 25 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, und insbesondere in einer Menge von bis zu etwa 15 oder 20 Gewichtsprozent, beispielsweise in einer Menge von 0,5 oder 5 bis 15 oder 20 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (C) enthalten ferner auch Additive oder Zusätze, wie sie beispielsweise im Zusammenhang mit der Zusammensetzung (A) beschrieben worden sind. Sie können vor allem Antioxidationsmittel, beispielsweise in einer Menge von bis zu etwa 0,5 oder 1 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, sowie süßende Mittel oder Aromastoffe, beispielsweise in einer Menge von bis zu etwa 2,5 oder 5 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthalten.

Die Zusammensetzungen (C), welche der Definition (A) entsprechen, verfügen bei oraler Verabreichung über besonders günstige Eigenschaften, beispielsweise was sowohl die Beständigkeit als auch das hohe Ausmaß der damit erzielbaren Bioverfügbarkeit betrifft. Im Gegensatz zu anderen galenischen Systemen, wie sie beispielsweise aus dem Stand der Technik bekannt sind, hat sich insbesondere gezeigt, daß solche Zusammensetzungen mit Tensidmaterialien, wie Gallensalzen, verträglich sind, die im Gastrointestinaltrakt vorhanden sind. Dies bedeutet, daß solche Zusammensetzungen in wäßrigen Systemen völlig dispergierbar sind, welche natürliche Tenside enthalten, so daß sie in situ Mikroemulsionssysteme bilden können, welche stabil sind und keine Ausfällung oder sonstige Störungen der feinteiligen Struktur zeigen. Die Funktion solcher Systeme nach oraler Verabreichung bleibt unabhängig von und/oder unbeeinflusst durch die relative Anwesenheit oder Abwesenheit von Gallensalzen (Bittersalzen) zu jeder besonderen Zeit oder beim jeweiligen Patienten. Solche Zusammensetzungen bilden daher eine besondere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung.

Die Zusammensetzungen (C) werden vorzugsweise in Einheitsdosierungsform compoundiert, indem sie beispielsweise in oral verabreichbare Kapselhüllen eingefüllt werden, wie in Weichgelatine-kapseln oder Hartgelatine-kapseln, oder durch Tablettierung oder sonstige Formung verarbeitet werden. Liegen die Zusammensetzungen (C) in Einheitsdosierungsform vor, dann enthält jede Dosierungseinheit zwischen etwa 5 oder 10 und etwa 200 mg Cyclosporin, und zweckmäßigerweise zwischen etwa 15 oder 25 und etwa 150 mg Cyclosporin, beispielsweise 25, 50 oder 100 mg Cyclosporin. Erfindungsgemäße Einheitsdosierungsformen, die sich für eine einmal, zweimal, dreimal und bis zu fünfmal tägliche Verabreichung eignen, was beispielsweise vom jeweiligen Zweck der therapeutischen Behandlung, der Phase der therapeutischen Behandlung und dergleichen abhängt, enthalten daher zweckmäßigerweise beispielsweise etwa 50 mg oder etwa 100 mg Cyclosporin pro Dosierungseinheit.

Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (B) für eine orale Verabreichung lassen sich dadurch herstellen, daß Zusammensetzungen, wie sie oben mit Bezug auf die Zusammensetzung (A) oder (C) beschrieben worden sind, zu Wasser oder einem sonstigen wäßrigen System in beispielsweise den oben angegebenen relativen Mengenverhältnissen (Zusammensetzung : H₂O) gegeben werden, so daß beispielsweise süße oder aromahaltige Trinkzubereitungen gebildet werden. Solche Zusammensetzungen können daher irgendein System, wie es oben im Zusammenhang mit den Zusammensetzungen (A) oder (C) definiert oder beschrieben worden ist, plus eine zur Bildung einer Mikroemulsion ausreichende Menge an Wasser enthalten.

Die Zusammensetzungen gemäß der obigen Definition (A) sind auch für eine topische Verabreichung von besonderem Interesse. Zu einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung gehören daher

(D) Zusammensetzungen gemäß obiger Definition (A) für eine topische Anwendung, insbesondere eine dermale Anwendung, die beispielsweise in einer Form vorliegen, die für eine topische Anwendung geeignet oder passend ist.

Im Falle einer beabsichtigten topischen Verabreichung ist das Cyclosporin gewöhnlich in einer Menge von etwa 0,05 Gewichtsprozent und vorzugsweise in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 15 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Insbesondere beträgt die Menge an vorhan-

denem Cyclosporin etwa 0,1 bis etwa 10 Gewichtsprozent.

Im Falle der Zusammensetzungen (D), bei denen es sich um Zusammensetzungen gemäß (A) oder (B) handelt, entspricht das relative Mengenverhältnis der Komponenten (2), (3) und (4) dem oben für solche Zusammensetzungen beispielsweise unter Bezugnahme auf die Fig. 1 und II beschriebenen Verhältnis.

Die Zusammensetzungen (D) enthalten zweckmäßigerweise einen oder mehrere Träger oder Verdünnungsmittel und/oder andere Zusätze, die für ein Trägersystem sorgen, wie Verdickungsmittel, Emulgiermittel, Konservierungsmittel, Befeuchtungsmittel, Farbstoffe und dergleichen.

Die Zusammensetzungen (D) können jede für eine topische Anwendung, wie eine Anwendung auf die Oberfläche der Haut, geeignete Form haben und daher beispielsweise als Flüssigkeit oder Halbflüssigkeit eine fließfähige Form haben, in Form eines Pulvers vorliegen oder ein topisch anwendbares Spray sein. Zu Beispielen für geeignete fließfähige Formen gehören Gele unter Einschluß von Öl-in-Wasser-Emulsionen und Wasser-in-Öl-Emulsionen, oder Mikroemulsionen, Cremes, Pasten sowie Salben und dergleichen, und auch Lotionen sowie Tinkturen und dergleichen. Zu solchen Zusammensetzungen gehören daher beispielsweise Kataplasmen und Breipackungen sowie auch transdermale Pflastersysteme.

Die Auswahl von Hilfsstoffen für die Herstellung solcher Formulierungen wird natürlich von der Art der gewünschten Formulierung und auch vom jeweils zu behandelnden Zustand, dem Zustand der zu behandelnden Fläche, dem Zustand der Haut und dem gewünschten Effekt bestimmt. Chronische psoriatische Flecken werden daher zweckmäßiger mit hydrophoben Zusammensetzungen auf Fettbasis behandelt, nämlich mit erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, die eine Salbe oder Creme auf Basis von Petrolatum als Trägermedium enthält. Im Gegensatz dazu werden für die Behandlung von Krankheitszuständen unter Einschluß akutphasiger entzündlicher Prozesse günstiger stärkerhydrophile Zusammensetzungen verwendet, beispielsweise erfindungsgemäße Zusammensetzungen in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder eines Gels. Die Zusammensetzungen (D) können zwar beispielsweise niedere Alkanole, wie Ethanol, als Verdünnungsmittel oder Verdünnungskomponente enthalten, doch soll die Anwendung solcher Alkanole vorzugsweise vermieden werden, und zwar beispielsweise dann, wenn man es mit einer geschädigten Haut zu tun hat, wie dies bei Psoriasis der Fall ist. Bevorzugte Zusammensetzungen (D) sind daher frei oder praktisch frei von Alkanol, so daß sie beispielsweise weniger als 5 Gewichtsprozent, vorzugsweise weniger als 2 Gewichtsprozent, beispielsweise etwa 0 bis 1 Gewichtsprozent, an alkanolischen Komponenten, und insbesondere an Ethanol, enthalten.

Besonders bevorzugte Zusammensetzungen (D) sind Zusammensetzungen gemäß (A) oder (B), die zusätzlich eine Komponente (7) als (weiteres) pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder Trägermittel enthalten, das mit der Komponente 2.1. nicht mischbar ist. Solche Zusammensetzungen haben vorzugsweise die Form einer wasserfreien oder praktisch wasserfreien Emulsion, so daß sie weniger als 10 Prozent, vorzugsweise weniger als 5 Prozent, und insbesondere weniger als 1 Prozent, Wasser enthalten. Zu solchen Emulsionen gehören sowohl Emulsionen, welche die Komponente 2.1. in der Komponente (7) enthalten, als auch Emulsionen, die die Komponente (7) in der Komponente 2.1. enthalten. Vorzugsweise handelt es sich dabei um Emulsionen der Komponente 2.1. in der Komponente (7).

Zu geeigneten Komponenten (7) gehören beispielsweise:

7.1. Feste Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Erdölgele, wie Weißpetrolatum oder Vaseline®, Ceresin und feste Paraffine, und auch Wachse unter Einschluß tierischer, pflanzlicher und synthetischer Wachse, wie Spermacetwachs, Carnaubawachs und Bienenwachs.

7.2. Flüssige Kohlenwasserstoffe, beispielsweise flüssige Paraffine, und Fettsäureester, wie Isopropylmyristat und Cerylpalmitat.

7.3. Nichtflüchtige Silikone unter Einschluß von Silikonölen und Silikonpasten sowie von Copolymerisaten aus Silikon und Polyalkylenoxid, wie sie beispielsweise im Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1109 und 1110 (1989) von Fiedler beschrieben werden, beispielsweise die unter der Warenbezeichnung Piroethicon bekannten und im Handel erhältlichen Produkte.

Die Komponenten (7) sind in den Zusammensetzungen (D) zweckmäßigerweise in einer Menge von bis zu etwa 80 Gewichtsprozent, beispielsweise in einer Menge von etwa 5 bis etwa 70 Gewichtsprozent, und vorzugsweise in einer Menge von etwa 25 bis etwa 60 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

Durch Anwendung einzelner Zusätze (7) oder von Gemischen hiervon lassen sich Emulsionen in flüssiger oder halbfester Form erhalten, was beispielsweise von den für eine topische Anwendung gewünschten Bedürfnissen abhängt.

Die Zusammensetzungen (D) enthalten auch ein oberflächenaktives Mittel. Zu geeigneten oberflächenaktiven Mitteln gehören insbesondere lipophile oberflächenaktive Mittel unter Einschluß der oben unter 4.2.1 bis 4.2.7. erwähnten Mittel, und vor allem oberflächenaktive Mittel mit HLB-Werten von etwa 5 bis 7. Beispiele für oberflächenaktive Mittel, die sich vor allem für Zusammensetzungen (D) eignen, sind unter anderem die oben unter 4.1.2. und 4.2.3. beschriebenen oberflächenaktiven Mittel und auch Glycerinmonostearat, Propylenglykolmonostearat, Diethylenglykolmonostearat und Glycerinricinoleat.

Die oberflächenaktiven Mittel sind in den Zusammensetzungen (D) zweckmäßigerweise in einer Menge bis zu etwa 60 Gewichtsprozent, beispielsweise von etwa 2 bis etwa 50 Gewichtsprozent, und vorzugsweise von etwa 10 bis etwa 40 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

Die Zusammensetzungen (D) können auch eines oder mehrere Mittel zur Förderung der Konsistenz enthalten, beispielsweise mikrokristalline Wachse, Pflanzenöle, wie Olivenöl, Maisöl und Kernöl, und Pflanzenölderivate unter Einschluß von hydrierten Pflanzenölen und Pflanzenölteilglyceriden, die beispielsweise in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 10 Gewichtsprozent, und vorzugsweise in einer Menge von etwa 1 bis etwa 5 Gewichtspro-

zent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden sind.
Die Zusammensetzungen (D) enthalten zweckmäßigerweise ferner auch:

- ein Antioxidationsmittel, wie irgendein Antioxidationsmittel der oben im Zusammenhang mit den Zusammensetzungen (A) beschriebenen Art, das beispielsweise in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 0,5 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist;
- ein antibakterielles Mittel, wie Benzylalkohol, Methylparaben, Propylparaben, Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure, Sorbinsäure oder Chlorbutanol, das beispielsweise in einer Menge von etwa 0,05 bis etwa 2 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist;
- einen Stabilisator, wie mikrokristalline Stärke, Natrium-EDTA oder Magnesiumsulfat, der beispielsweise in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 10 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist; und/oder
- ein Mittel zur Verbesserung der Hautpenetration, wie eine einfach oder mehrfach ungesättigte C₁₂–C₂₄-Fettsäure oder einen entsprechenden Alkohol, beispielsweise Vaccensäure, cis-Vaccensäure, Linolsäure, Linolensäure, Elaidinsäure, Ölsäure, Petroselinäure, Erucasäure oder Nervensäure oder entsprechende Alkohole hiervon, insbesondere Oleinsäure oder Oleylalkohol, oder 1-Dodecylazacycloheptan-2-ol, das auch als Azon bekannt ist, wozu beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 190 (1989) von Fiedler hingewiesen wird, und ein solches Mittel ist beispielsweise in einer Menge von etwa 1 bis etwa 20 Gewichtsprozent, zweckmäßigerweise etwa 3 bis etwa 15 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der oben definierten Art, beispielsweise der oben unter (A) bis (D) definierten Art, können hergestellt werden, indem die einzelnen Bestandteile innig miteinander vermischt und die erhaltene Zusammensetzung erforderlichenfalls zu Einheitsdosierungsformen compounding wird, indem die jeweilige Zusammensetzung beispielsweise in Gelatine kapseln, wie Weichgelatine kapseln oder Hartgelatine kapseln, abgefüllt wird.

Eine weitere Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung einer Zusammensetzung der oben unter (A) bis (B) definierten Art, besteht darin, daß ein Cyclosporin, wie Ciclosporin, innig vermischt wird mit einer Komponente 2.2. gemäß obiger Definition, wobei diese Bestandteile wahlweise, falls eine Komponente 2.1. verwendet wird, oder notwendigerweise, falls eine Komponente 2.2. angewandt wird, weiter mit einer Komponente (3) und mit einer Komponente (4) der oben angegebenen Definition vereinigt werden und wobei die relativen Mengenverhältnisse der Komponenten 2.1. oder 2.2., (3) und (4) so gewählt werden, daß sich eine Zusammensetzung gemäß obiger Definition (A) ergibt, und die erhaltene Zusammensetzung (A) ferner erforderlichenfalls mit Wasser zusammengebracht wird, so daß sich eine Zusammensetzung mit obiger Definition (B) ergibt, und die erhaltenen Zusammensetzungen (A) erforderlichenfalls zu Einheitsdosierungsformen, wie Weichgelatine kapseln oder Hartgelatine kapseln, compounding werden.

Eine besondere Ausführungsform einer Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung der obigen Definition (A), wird hergestellt mit einem Verfahren, bei dem ein Cyclosporin, wie Ciclosporin, innig vermischt wird mit einer Komponente 2.1. oder 2.2. der oben definierten Art und mit einer Komponente (3) und einer Komponente (4) der oben definierten Art, wobei die relativen Mengenverhältnisse der Komponenten 2.1. oder 2.2., (3) und (4) in Abhängigkeit von der Qualität des verwendeten Cyclosporins so ausgewählt werden, daß sich ein Mikroemulsionsvorkonzentrat ergibt, nämlich eine Zusammensetzung, die durch Zugabe zu Wasser, beispielsweise in einem Verhältnis von wenigstens 1 : 1 Gewichtsteilen (ppw) (Zusammensetzung : H₂O), ein System ergibt, das eine disperse oder teilchenförmige Phase enthält, bei welcher die einzelnen Teilchen eine Größe von weniger als 200 nm (2000 Å), vorzugsweise etwa 10 nm (100 Å) bis etwa 100 nm (1000 Å), haben.

Das für die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bevorzugte Cyclosporin ist Ciclosporin. Ein weiteres bevorzugtes Cyclosporin, auf das sich die Lehre der vorliegenden Erfindung anwenden läßt, ist [Nva]²-Ciclosporin, das auch als Cyclosporin G bekannt ist.

Durch die folgenden Beispiele werden die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen weiter erläutert. Die Beispiele 1 und 2 zeigen die Herstellung von Zusammensetzungen in oralen Einheitsdosierungsformen, die sich beispielsweise zur Verhinderung einer Abstoßung von Transplantaten oder zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten, wie autoimmunen Krankheiten oder Zuständen der oben beschriebenen Art, eignen, wenn sie in 1 bis 5 Einheitsdosen pro Tag verabreicht werden. Beispiel 3 zeigt die Herstellung von Zusammensetzungen für eine topische Anwendung, die sich beispielsweise zur Behandlung von atopischer Dermatitis oder Kontaktdermatitis, Psoriasis oder Haarausfall eignen, indem diese Zusammensetzungen in regelmäßigen Zeitabständen, beispielsweise einmal, zweimal oder dreimal pro Tag, an der therapeutisch zu behandelnden gewünschten Stelle, beispielsweise einer Stelle mit einer dermatitischen Reaktion oder einer psoriatischen Schädigung oder an der Kopfhaut, angewandt werden.

Die Beispiele werden unter besonderer Bezugnahme auf Ciclosporin beschrieben. Durch Anwendung anderer geeigneter Cyclosporine lassen sich jedoch vergleichbare Zusammensetzungen herstellen. Insbesondere können vergleichbare Zusammensetzungen in allen Fällen durch Anwendung von [Nva]²-Ciclosporin anstelle von Ciclosporin in der gleichen Menge, wie sie für Ciclosporin angezeigt ist, erhalten werden.

Beispiel 1

Herstellung oraler Dosierungsformen vom Typ eines Mikroemulsionsvorkonzentrats

1.1. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
1.1. Glycofurol 75	180,0
2.1. Miglyol 812	90,0
3.1.1. Cremophor RH 40	<u>180,0</u>
Gesamtmenge	500,0

Das Cyclosporin wird unter Rühren bei Raumtemperatur in der Komponente 1.1. gelöst, und die erhaltene Lösung wird unter weiterem Rühren mit den Komponenten 2.1. und 3.1.1. versetzt. Das gebildete Gemisch wird in eine Hartgelatine kapsel mit der Größe 1 abgefüllt und die Kapsel wird unter Anwendung der Quali-Seal-Technik verschlossen.

In analoger Weise lassen sich auch die folgenden Zusammensetzungen herstellen und in Hartgelatine kapseln mit den Größen 1 oder 2 abfüllen.

1.2. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
2.1. Glycofurol 75	180,0
3.1. Miglyol 812	78,0
4.1.1. Cremophor RH 40	<u>192,0</u>
Gesamtmenge	500,0

1.3. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
2.1. Glycofurol 75	200,0
3.1. Miglyol 812	60,0
4.1.1. Nikkol HCO-40	120,0
Ethanol*)	19,0
Ascorbylpalmitat**)	<u>1,0</u>
Gesamtmenge	450,0

*) Lösungsmittel (hydrophile Phase)

**) Antioxidationsmittel

1.4. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
2. Glycofurol 75	100,0
3.1. Miglyol 812	75,0
4.1.7. Lecithin	<u>75,0</u>
Gesamtmenge	300,0

1.5. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
Cyclosporin, wie Ciclosporin	100,0
2.1. Glycofurol 75	260,0
2.2. Propylenglykol	50,0
3.1. Myritol 318	100,0
4.1.1. Cremophor RH 40	340,0
BHA*)	<u>5,0</u>
Gesamtmenge	855,0

*) Antioxidationsmittel

DE 39 30 928 C2

	1.6. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	2.2. 1,2-Propylenglykol	68,0
5	3.1. Miglyol 812	68,0
	4.1.1. Cremophor RH 40	250,0
	4.2.5. Glycerinmonooleat*)	<u>24,0</u>
	Gesamtmenge	460,0
10	*) Colösungsmittel	
	1.7. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
15	2.2. 1,2-Propylenglykol	68,0
	3.1. Miglyol 812	24,0
	4.1.1. Cremophor RH 40	250,0
	4.2.5. Glycerinmonooleat*)	<u>68,0</u>
20	Gesamtmenge	460,0
	*) Colösungsmittel	
25	1.8. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	100,0
	2.2. 1,2-Propylenglykol	75,0
	3.1. Miglyol 812	25,0
30	4.1.1. Cremophor RH 40	150,0
	4.2.5. Glycerinmonooleat*)	<u>150,0</u>
	Gesamtmenge	500,0
	*) Colösungsmittel	
35	1.9. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
40	2.2. 1,2-Propylenglykol	200,0
	3.1. Miglyol 812	50,0
	4.1.1. Cremophor RH 40	150,0
	4.2.7. Generol 122 E16*)	<u>50,0</u>
45	Gesamtmenge	500,0
	*) Colösungsmittel	
50	1.10. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	2.2. 1,2-Propylenglykol	75,0
	3.1. Miglyol 812	75,0
	4.1.1. Cremophor RH 40	250,0
55	4.2.7. Generol 122 E25*)	<u>50,0</u>
	Gesamtmenge	500,0
	*) Colösungsmittel	

60 Die Zusammensetzungen 1.1., 1.2., 1.6. und 1.7. sind besonders bevorzugt.
 Vergleichbare Zusammensetzungen zu 1.1. bis 1.5. lassen sich in allen Fällen auch herstellen, wenn man das
 Glycofurol durch eine gleiche oder vergleichbare Menge an Transcutol ersetzt.
 Vergleichbare Zusammensetzungen zu 1.1. bis 1.5. können auch hergestellt werden, wenn man anstelle von
 50 mg Cyclosporin 15, 20 oder 100 mg Cyclosporin, wie Ciclosporin, verwendet und die Mengen der restlichen
 65 Bestandteile für die jeweilige Zusammensetzung wie angegeben beläßt.

Beispiel 2

Herstellung oraler Dosierungsformen vom Typ eines verdickten Mikroemulsionsvorkonzentrats

2.1. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
2.1. Glycofurol 75	180,0
3.1. Miglyol 812	90,0
4.1.1. Cremophor RH 40	180,0
5.2. Methocel K100	<u>100,0</u>
Gesamtmenge	600,0

Ciclosporin und die Komponenten 2.1. bis 4.1.1. werden wie beim Beispiel 1 miteinander vereinigt, und das erhaltene Gemisch wird bis zur Homogenität mit der Komponente 5.2. vermischt. Das erhaltene Produkt wird dann in Hartgelatine kapseln mit der Größe 2 abgefüllt.

In analoger Weise werden die folgenden Zusammensetzungen hergestellt:

2.2. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
2.1. Glycofurol 75	180,0
3.1. Miglyol 812	90,0
4.1.1. Cremophor RH 40	180,0
5.6. Aerosil 200	9,0
5.2. Methocel K100	<u>100,0</u>
Gesamtmenge	609,0

2.3. Komponente	Menge (mg/Kapsel)
Cyclosporin, wie Ciclosporin	100,0
2.1. Glycofurol	210,0
3.1. Myritol 318	90,0
4.1.1. Nikkol HCO-60	170,0
5.2. Klucel EF	<u>30,0</u>
Gesamtmenge	600,0

Vergleichbare Zusammensetzungen zu 2.1. bis 2.3. werden dadurch hergestellt, daß anstelle von Glycofurol Transcutol in einer gleichen oder vergleichbaren Menge verwendet wird.

Beispiel 3

Herstellung topisch anwendbarer Formen vom Typ Mikroemulsionsvorkonzentrat

Komponente	Gewichtsprozent
Cyclosporin, wie Ciclosporin	0,1
2.1. Glycofurol	50,0
3.1. Miglyol 812	16,6
4.1.1. Cremophor RH 40	33,3

Die obige Zusammensetzung wird analog zu Beispiel 1 hergestellt. Eine vergleichbare Zusammensetzung wird durch Verwendung von Transcutol anstelle von Glycofurol hergestellt. Die Zusammensetzung kann als Basis für eine Creme, ein Gel und dergleichen dienen, indem sie mit weiteren Additiven, wie hydrokolloidalen Verdickungsmitteln, Paraffinen und dergleichen der oben beschriebenen Art kombiniert wird.

Prüfung der Bioverfügbarkeit erfindungsgemäßer Zusammensetzungen am Hund

a) Zu prüfende Zusammensetzungen

5	Zusammensetzung I	gemäß Beispiel 1.1
	Zusammensetzung II	gemäß Beispiel 1.2
	Zusammensetzung III	gemäß Beispiel 1.6
	Zusammensetzung IV	gemäß Beispiel 2.1
10	Zusammensetzung V	gemäß Beispiel 2.2

b) Prüfmethode

Es wird mit Gruppen aus 8 Beagle-Hunden (männlich, etwa 11 bis 13 kg) gearbeitet. Die Tiere erhalten innerhalb von 18 Stunden vor Verabreichung der zu prüfenden Zusammensetzung kein Futter, haben bis zur Verabreichung jedoch freien Zugang zu Wasser. Die zu prüfenden Zusammensetzungen werden mit einer Magen-sonde verabreicht, worauf 20 ml einer 0,9%igen Lösung von NaCl verabfolgt werden. 3 Stunden nach Verabreichung der zu prüfenden Zusammensetzung gewährt man den Tieren freien Zugang zu Futter und Wasser. Aus der Vena saphena werden Blutproben von jeweils 2 ml (oder 5 ml für den Blindversuch) entnommen und in EDTA enthaltenden 5 ml Plastikröhrchen gesammelt, und zwar 15 Minuten vor der Verabreichung (Blindprobe) sowie 0,5 Stunden, 1 Stunde, 1,5 Stunden, 2 Stunden, 3 Stunden, 4 Stunden, 6 Stunden, 8 Stunden, 12 Stunden und 24 Stunden nach der Verabreichung. Die Blutproben werden während der Prüfung bei -18°C aufbewahrt.

Die Blutproben werden durch einen Radioimmunversuch (RIA) analysiert. Die Flächen unter den Kurven für die Wirkstoffkonzentration im Blut gegen die Zeit werden unter Anwendung des Trapezverfahrens berechnet. Die Schwankungsbreite wird hinsichtlich der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve), des C_{\max} -Werts (maximale Konzentration) und des T_{\max} -Werts (maximale Zeit) analysiert.

c) Versuchsergebnisse

Die berechneten Mittelwerte für die AUC-Werte (in $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$) und die C_{\max} -Werte (in $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$) von typischen Prüfungen gehen aus der folgenden Tabelle hervor, und zwar zusammen mit der berechneten Schwankungsbreite der Antwort zwischen Versuchstieren, welche die gleiche Zusammensetzung erhalten (CV-Werte).

35	Zusammensetzung	AUC-Werte (0–24 h)	CV-Werte (%)	C_{\max}	CV-Werte (%)
	I	2969	46,1	655	42,4
	II	3315	35,9	606	29,0
40	III	3392	33,0	623	25,0
	IV	4010	35,1	756	30,0
	V	2769	27,8	469	21,7

Den Daten der obigen Tabelle ist zu entnehmen, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine hohe Bioverfügbarkeit (AUC-Werte und C_{\max} -Werte) aufweisen, die mit einer verhältnismäßig niederen Schwankungsbreite (Variabilität) der Antwort der Probanden sowohl für die AUC-Werte als auch die C_{\max} -Werte gekoppelt ist.

Vergleichbare Ergebnisse lassen sich auch unter Anwendung anderer Zusammensetzungen gemäß der obigen Beispiele 1 und 2 und insbesondere mit der Zusammensetzung von Beispiel 1 erhalten.

Die vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bei oraler Verabreichung können auch in klinischen Versuchen gezeigt werden, die beispielsweise wie folgt durchgeführt werden.

Die Probanden sind erwachsene Freiwillige, beispielsweise professionell erzogene Männer mit einem Alter von 30 bis 55 Jahren. Die Probandengruppen umfassen zweckmäßigerweise 12 Männer.

Es werden die folgenden Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien angewandt.

Einschlusskriterien:

normales ECG, normaler Blutdruck und normale Herzgeschwindigkeit, Körpergewicht 50 bis 95 kg.

Ausschlusskriterien:

klinisch signifikanter, zwischenzeitlich auftretender medizinischer Zustand, der die Absorption, die Verteilung, den Metabolismus, die Ausscheidung oder die Sicherheit des Wirkstoffs stören kann, Symptome einer signifikanten klinischen Krankheit während der zweiwöchigen Vorversuchszeit, klinisch relevante abnormale Laborwerte oder im Elektrokardiogramm, Notwendigkeit einer begleitenden Medikation während des gesamten Verlaufs der Prüfung, Verabreichung irgendeines Wirkstoffs, von dem man weiß, daß er für ein größeres Organsystem eine wohldefinierte potenzielle Toxizität aufweist, innerhalb der davorliegenden 3 Monate, Verabreichung irgendeines zu untersuchenden Wirkstoffs innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Prüfung, Krankheitsgeschichte einer Arzneimittelabhängigkeit oder Alkoholabhängigkeit, Verlust von 500 ml Blut oder mehr inner-

halb der vergangenen 3 Monate, störende Reaktion oder Hypersensitivität auf den Wirkstoff, Krankheitsgeschichte einer therapeutischen Behandlung mit einem Wirkstoff notwendig machenden Allergie, positive Reaktion auf Hep-B/HIV.

Vor und nach dem Versuch wird eine vollständige physikalische Untersuchung durchgeführt und ein ECG gemacht. Innerhalb einer Zeitdauer von einem Monat vor dem Versuch und nach dem Versuch werden die folgenden Parameter ermittelt.

Blut:

Auszählung der roten Blutzellen, Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytensedimentation, Auszählung der weißen Blutzellen, Schleim, Blättchenausählung und Glucosegehalt nach einem Fasten.

Serum/Plasma:

Gesamtprotein und Elektrophorese, Cholesterin, Triglyceride, Na^+ , K^+ , Fe^{++} , Ca^{++} , Cl^- , Creatinin, Harnstoff, Harnsäure, SGOT, SGPT, GT, Alkaliphosphatase, Gesamtbilirubin, α -Amylase.

Harn:

pH-Wert, Microalbumin, Glucose, Erythrozyten, Ketonkörper, Sediment.

Einen Monat vor Beginn des Versuchs wird auch der Creatininwert bestimmt.

Die Probanden erhalten die zu prüfenden Zusammensetzungen jeweils in willkürlicher Reihenfolge. Die Verabreichung der Zusammensetzungen erfolgt oral einmal in einer Gesamtdosis von 150 mg Cyclosporin, wie Cyclosporin, wobei man zwischen jeder Verabfolgung wenigstens 14 Tage vergehen läßt.

Die Verabreichung wird am Morgen nach einem Fasten von 10 Stunden durchgeführt, wobei lediglich ein Trinken von Wasser erlaubt ist. Innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung sind lediglich koffeinfreie Getränke erlaubt. Die Probanden dürfen innerhalb von 12 Stunden nach der Verabfolgung nicht rauchen. Die Probanden erhalten 4 Stunden nach der Verabreichung eine standardisierte Mahlzeit.

Die Entnahme von Blutproben (jeweils 2 ml) erfolgt 1 Stunde vor der Verabreichung und 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 9, 12, 14, 24, 28 und 32 Stunden nach der Verabreichung. Zur Bestimmung des Creatinins werden unmittelbar vor der Verabreichung sowie 12, 24 und 48 Stunden nach der Verabreichung Blutproben von jeweils 2 ml entnommen. Proben zur Bestimmung des Cyclosporins werden zu jedem Zeitpunkt in zwei mit EDTA beschichteten Polystyrolröhrchen (jeweils 1 ml) gesammelt und nach einer leichten Durchmischung bei -20°C tiefgefroren. Das Cyclosporin wird im Gesamtblut unter Anwendung eines Radioimmunversuchs (RIA) mit einem spezifischen und/oder unspezifischen MAB-Assay geprüft, wobei die Detektionsgrenze in beiden Fällen etwa 10 ng/ml beträgt.

Bei einem solchen Versuch wird die obige erfindungsgemäße Zusammensetzung I (die in einer Hartgelatine-kapsel eingeschlossen ist) mit der folgenden Zusammensetzung X verglichen.

Zusammensetzung X (= derzeitige Trinklösung Sandimmun oral [Vergleichszusammensetzung des Standes der Technik])

Eine Einheitsdosierungsform (Weichgelatine-kapsel) enthält folgende Bestandteile:

Ciclosporin	50 mg
Labrafil	150 mg
Ethanol	50 mg
Maisöl	213 mg
Gesamtmenge	463 mg pro Dosierung

Bei einem in dieser Weise durchgeführten Versuch ergibt sich ein Bioverfügbarkeitswert von 149,0% ($\pm 48\%$) für die Zusammensetzung I im Vergleich der Zusammensetzung X (welcher der Bioverfügbarkeitswert 100% zugeordnet wird). Die AUC-Werte (0 bis 32 Stunden ng · h/ml) und die C_{max} -Werte (ng/ml) für die Zusammensetzung I betragen 2992 (± 627) und 882 (± 18) im Vergleich zu 2137 (± 606) und 515 (± 180) für die Zusammensetzung X.

Die Fig. III und IV der Zeichnung zeigen übereinander angeordnete graphische Darstellungen eines solchen Versuchs für die Konzentration von Cyclosporin im Gesamtblut für alle 12 Probanden nach einer einmaligen oralen Verabreichung der Zusammensetzung I (Fig. III) und der Zusammensetzung X (Fig. IV) jeweils in einer Menge, die eine Dosis an Cyclosporin von 150 mg ergibt, und zwar bestimmt nach einem spezifischen monoclonalen Radioimmunversuch (RIA). Die Blutkonzentration (in ng/ml) ist vertikal aufgetragen, während die Zeit (in h) horizontal aufgetragen ist.

Ein Vergleich der Fig. III und IV zeigt eindeutig die ausgeprägte Herabsetzung der Schwankungsbreite (Variabilität) der Antwort zwischen den Probanden hinsichtlich der ermittelten Parameter für die Bioverfügbarkeit nach Verabreichung der Zusammensetzung I im Vergleich zur Zusammensetzung X. Der ermittelte Koeffizient für die Schwankungsbreite (Variabilität) [(Standardabweichung/Mittelwert) $\times 100$] hinsichtlich der C_{max} -Werte macht bei der Zusammensetzung X 35% aus, während dieser Wert für die Zusammensetzung I im Vergleich dazu bei nur 20% liegt.

Ähnliche oder vergleichbare Ergebnisse lassen sich auch durch orale Verabreichung anderer erfindungsgemäßer Zusammensetzungen, wie der in den Beispielen beschriebenen Zusammensetzungen, und insbesondere der Zusammensetzungen von Beispiel I, erzielen.

Prüfung der allergischen Kontaktdermatitis am Meerschweinchen

5 Meerschweinchen (Hartley, männlich, 400 bis 500 g) werden durch Behandlung mit 50 µl einer 0,5%igen
Zubereitung von DNFB in Acetona/Olivenöl (4 : 1) sensitiviert, die auf markierte Flächen der rasierten linken
und rechten Körperseite aufgebracht wird. Diese Reizung ruft eine allergische Entzündung hervor, was zu einer
Rötung und einer zellularen Infiltration (Anschwellung) der Haut führt. Die zu prüfenden Zusammensetzungen,
wie die Zusammensetzungen des obigen Beispiels 3, werden in einer Menge von 200 bis 250 mg mit einem Spatel
10 auf die mit DNFB behandelte Hautfläche der rechten Körperseite aufgebracht. In ähnlicher Weise wird die
Hautfläche der linken Körperseite mit Placebo als Kontrolle behandelt. Die Anwendung der zu prüfenden
Zusammensetzung und des Placebos erfolgt fünfmal in Intervallen von 20 Minuten, 8 Stunden, 24 Stunden, 32
Stunden und 48 Stunden nach dem Zeitpunkt der Einleitung einer allergischen Entzündung. Vor jeder Behand-
lung wird die Dicke der Haut an der Stelle der Anwendung bestimmt und dann wiederum 8 Stunden nach der
15 letzten Anwendung, indem man die Haut unter Bildung einer Falte anhebt und die Dicke dieser Falte mißt.
Ferner wird durch visuelle Bestimmung nach einer von 0 bis 4 reichenden Skala auch das Ausmaß der Rötung
oder Entzündung ermittelt. Die Wirksamkeit der zu prüfenden Präparation zur Verhinderung einer entzündli-
chen Antwort wird durch Vergleich mit den Ergebnissen bestimmt, die für die mit Placebo behandelten Hautflä-
chen an den seitlichen Körperteilen erhalten worden sind.

20 Bei dieser Prüfmethode ergibt sich eine wesentliche Verringerung der Anschwellung der Haut im Vergleich
zum Placebo nach der ersten Anwendung der zu prüfenden Zusammensetzung, wie einer Zusammensetzung
gemäß dem Beispiel 3, und diese Verringerung der Dicke der Anschwellung der Haut hält bis zur Beendigung
des Versuchs an.

Die beim obigen Versuch für die Zusammensetzung von Beispiel 3 erhaltenen Ergebnisse sind der folgenden
25 tabellarischen Aufstellung zu entnehmen.

Zeit nach Einleitung einer allergischen Entzündung (Stunden)	8	24	32	48	56
Prozentuale Hemmung der Anschwellung der Haut gegenüber dem Placebo als Kontrolle	56	68	76	75	73

Patentansprüche

- 35 1. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend
(1) Cyclosporin als Wirkstoff,
(2) eine hydrophile Komponente, die entweder
2.1) einen pharmazeutisch annehmbaren $C_1 - C_5$ -Alkyldi- oder -teilether oder Tetrahydrofurfuryl-
di- oder -teilether eines Mono- oder Polyoxy- $C_2 - C_{12}$ -Alkandials oder
40 2.2) 1,2-Propylenglykol umfaßt;
(3) eine lipophile Komponente und
(4) ein oberflächenaktives Mittel,
wobei die Zusammensetzung als Mikroemulsionsvorkonzentrat vorliegt.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Öl-in-Wasser-Mikroemulsions-
45 vorkonzentrat ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 1,2-Propylenglykol als hydrophile
Komponente enthält.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophile Komponente ein
 $C_1 - C_5$ -Alkanol als zusätzliche hydrophile Phase umfaßt.
- 50 5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das $C_1 - C_5$ -Alkanol Ethanol ist.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die lipophile Kompo-
nente (3) ein Fettsäuretriglycerid enthält.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächenaktive
Mittel (4) ein polyoxyethylenglykoliertes natürliches oder hydriertes pflanzliches Öl enthält.
- 55 8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächenaktive
Mittel (4) ein Tensid und ein Co-Tensid enthält.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächenaktive Mittel (4) ein
polyoxyethylenglykoliertes natürliches oder hydriertes pflanzliches Öl als Tensid und eine Monoglycerid als
Co-Tensid enthält.
- 60 10. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie bei
Kontakt mit Wasser eine Mikroemulsion mit einem durchschnittlichen Teilchendurchmesser von < 100 nm
liefern kann.
11. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein
Verdickungsmittel (5) enthält.
- 65 12. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie für
eine orale Verabreichung geeignet ist.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Einheitsdosierungsform
vorliegt.

14. Zusammensetzung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer Gelatine kapsel enthalten ist.
15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12, 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie 5 bis 20 Gewichtsprozent Cyclosporin enthält.
16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie 1,2-Propylen- glykol in einer Menge von 3 bis 45 Gewichtsprozent bezogen auf die Gesamtzusammensetzung enthält.
17. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von Cyclosporin zu 1,2-Propylenglykol 1 : 0,5 bis 1 : 3 bezogen auf Gewicht ist.
18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die lipophile Komponente (3) in einer Menge von 2 bis 45 Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung vorhanden ist.
19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie 1,2-Propylen- glykol enthält und daß das Verhältnis von Komponente (3) zu 1,2-Propylenglykol 1 : 0,15 bis 1 : 6 bezogen auf Gewicht ist.
20. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächen- aktive Mittel in einer Menge von 20 bis 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusam- mensetzung, vorhanden ist.
21. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von Cyclosporin zu oberflächenaktiven Mitteln 1 : 1 bis 1 : 10, bezogen auf Gewicht, beträgt.
22. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,05 bis 15 Gewichtsprozent Cyclosporin, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, in einer Form enthält, die geeignet oder üblich für die topische Anwendung ist.
23. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,1 bis 10 Gewichtsprozent Cyclosporin enthält.
24. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend (1) Cyclosporin als Wirkstoff, (2) eine hydrophile Kom- ponente, wie in Anspruch 1 definiert, (3) eine lipophile Komponente, (4) ein oberflächenaktives Mittel und (6) Wasser, wobei die Zusammensetzung eine Mikroemulsion ist.
25. Zusammensetzung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten (2), (3) und/oder (4) vorhanden sind, wie in einem der Ansprüche 1 bis 23 definiert.
26. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclo- sporin Ciclosporin ist.
27. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclo- sporin [Nva]²-Ciclosporin ist.
28. Orale pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend
 - (1) Ciclosporin oder [Nva]²-Ciclosporin als Wirkstoff,
 - (2) eine hydrophile Komponente, die einen pharmazeutisch annehmbaren C₁ — C₅-Alkyldi- oder -teiles- ter oder Tetrahydrofurfuryldi- oder -teilester eines Mono- oder Polyoxy-C₂ — C₁₂-alkandiolis oder 1,2-Propylenglykol umfaßt,
 - (3) eine lipophile Komponente, die ein Fettsäuretriglycerid umfaßt,
 - (4) ein oberflächenaktives Mittel, das ein polyoxyethylenglykoliertes natürliches oder hydriertes pflanz- liches Öl und ein Monoglycerid umfaßt,
 wobei die Zusammensetzung ein Öl-in-Wasser-Mikroemulsionsvorkonzentrat ist, das bei Kontakt mit Wasser eine Mikroemulsion mit einer durchschnittlichen Teilchengröße < 100 nm bilden kann.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

Fig. 1

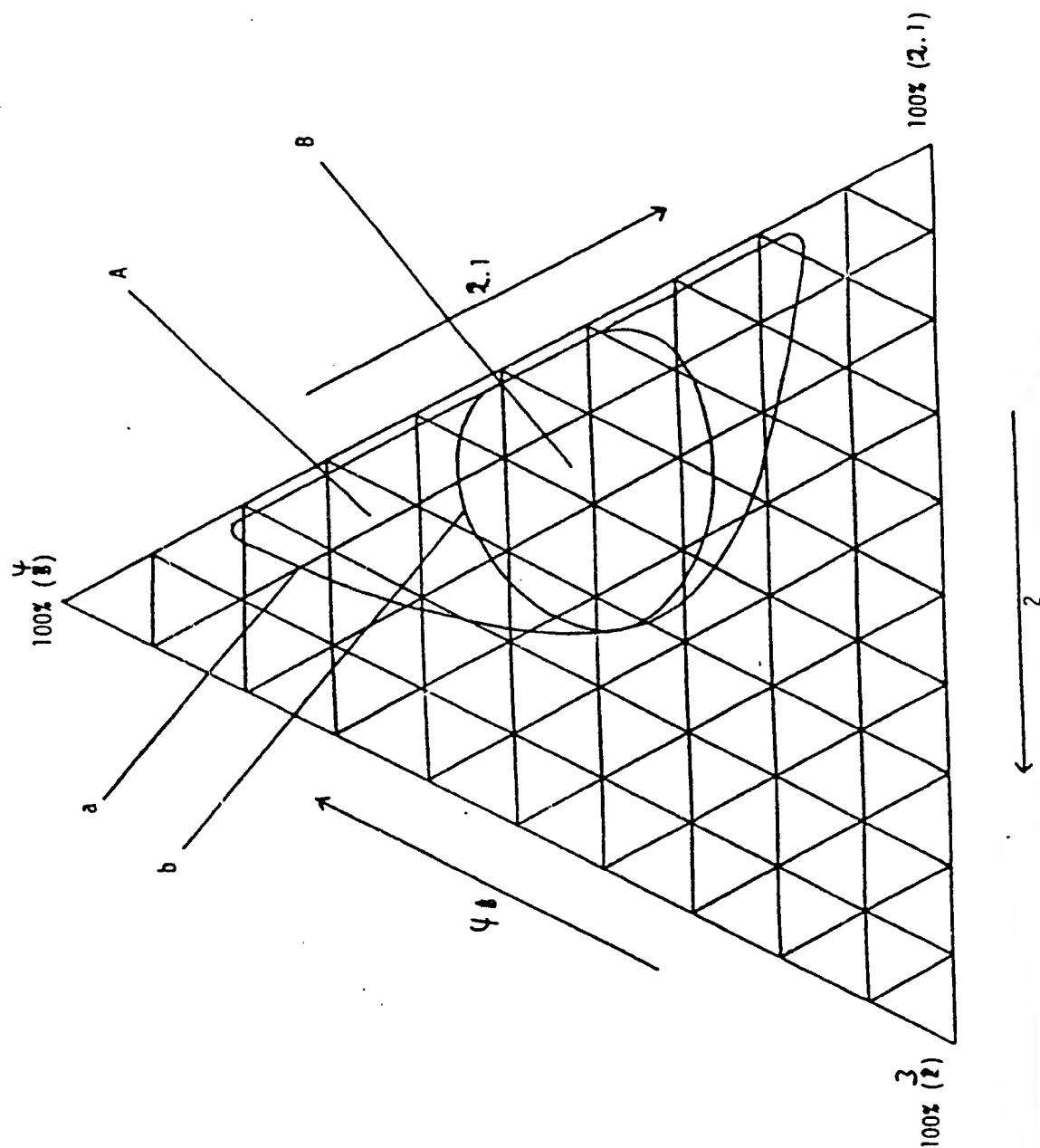


Fig. 11

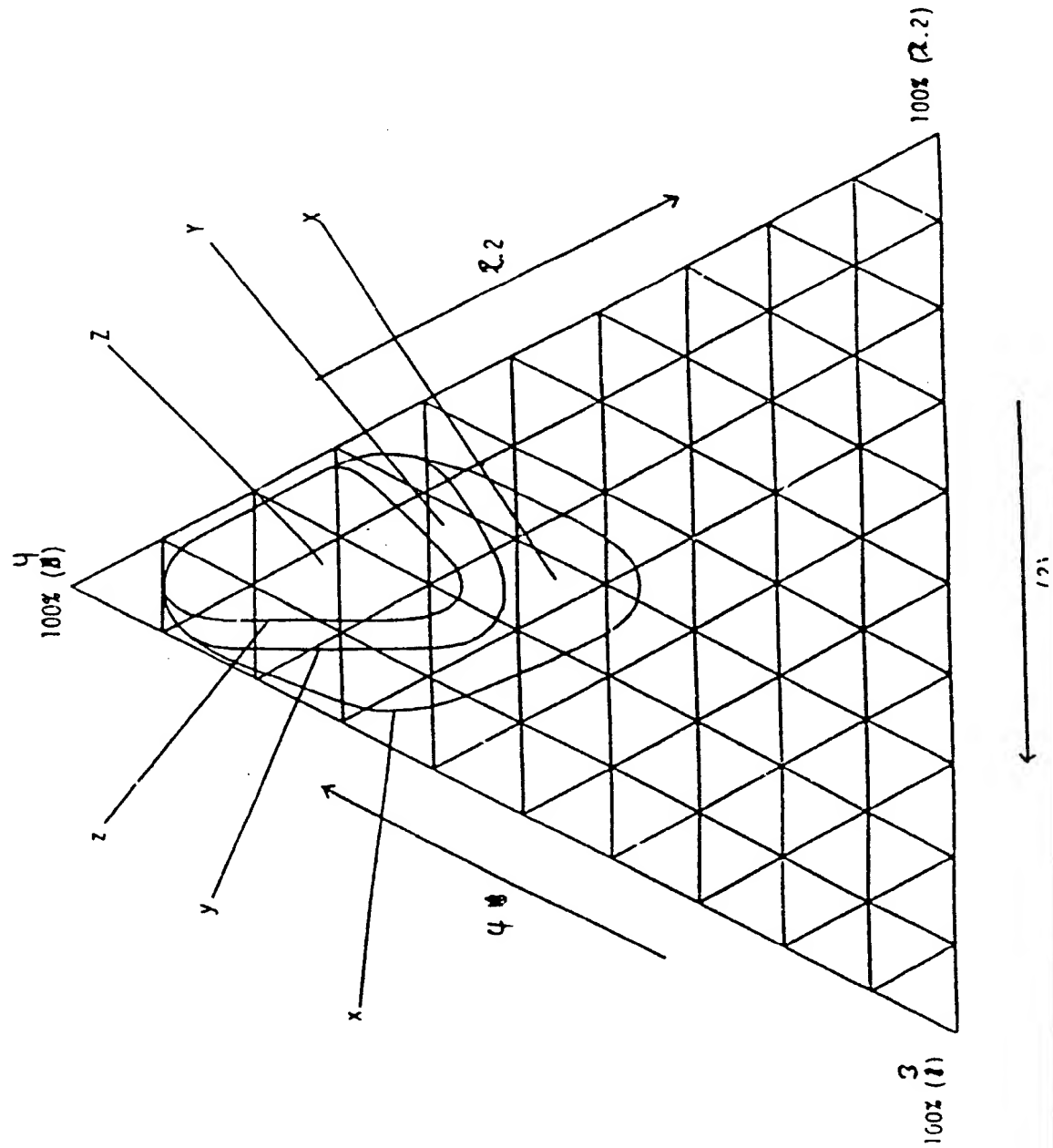


Fig. III

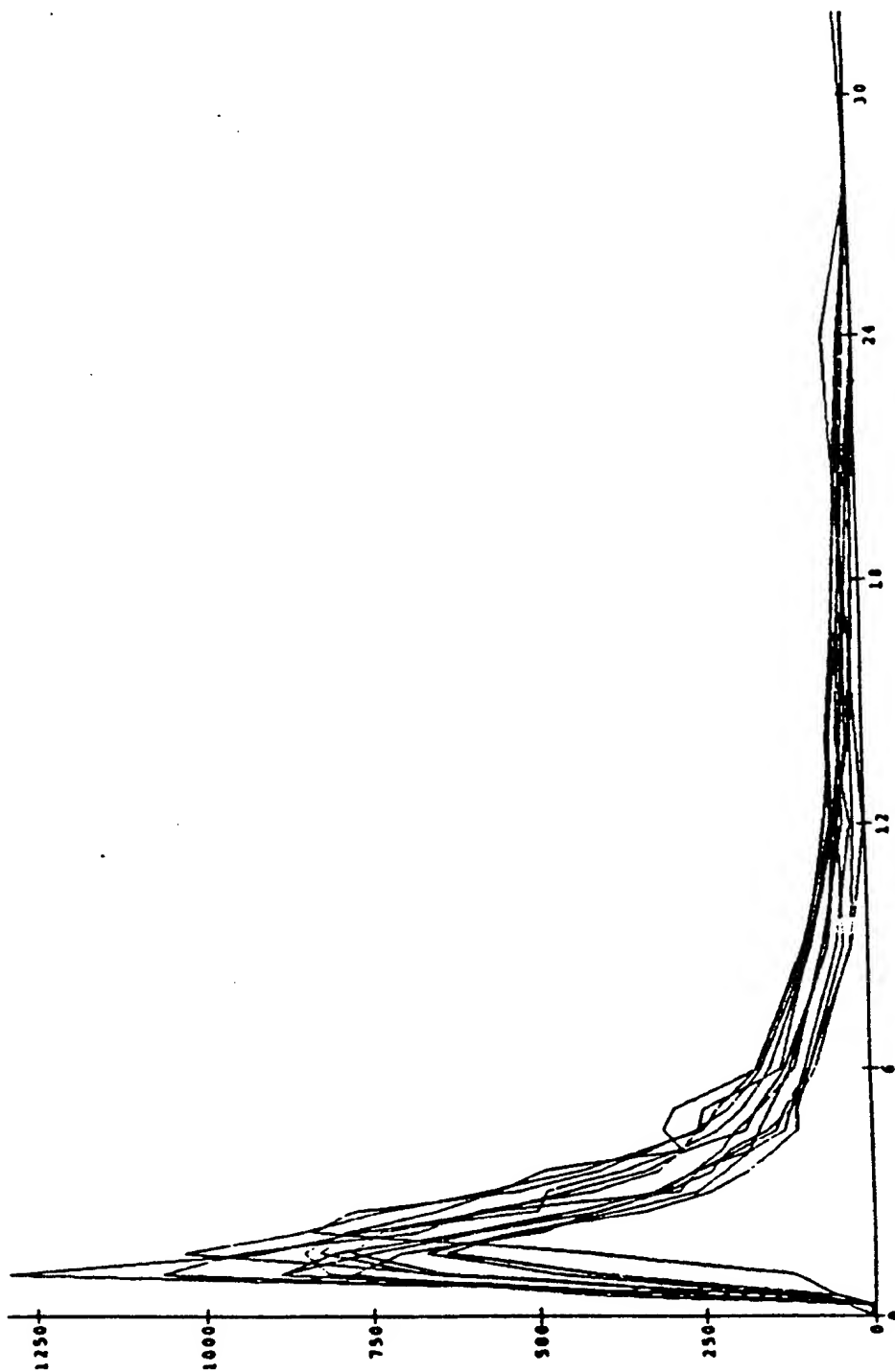


Fig. 1V